Aus der Abteilung für Neurochirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Grote
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

KATECHOLAMINE BEIM SCHÄDEL-HIRN-VERLETZTEN - QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN DES NORADRENALIN-STOFFWECHSELS IM LIQUOR UND URIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ANDREA SCHMID
aus Tübingen

1984

Aus der Abteilung für Neurochirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. E. Grote
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen

KATECHOLAMINE BEIM SCHÄDEL-HIRN-VERLETZTEN - QUANTITATIVE UNTERSUCHUNGEN DES NORADRENALIN-STOFFWECHSELS IM LIQUOR UND URIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ANDREA SCHMID
aus Tübingen

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Kretschmer

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Weller

INHALTSVERZEICHNIS

1.	VORBEMERKUNGEN	1
2.	EINLEITUNG	3
2.1.	Einteilung der Schädel-Hirn-Traumen	3
2.2.	Komplikationen	4
2.3.	Posttraumatische Bewußtseinsstörungen	4
2.4.	Mechanogenese und Pathomorphologie des Schädel-Hirn-Traumas	5
2.5.	Zur Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas	7
2.5.1.	Übersicht	7
2.5.2.	Hirnstoffwechsel und -durchblutung bei verschieden schweren Schädel-Hirn-Traumen	8
2.5.3.	Hirnstoffwechsel und -durchblutung im späteren Verlauf eines Schädel-Hirn-Traumas	9
2.5.4.	Allgemeine metabolische Veränderungen im Verlauf eines Schädel-Hirn-Traumas	10
2.5.5.	Das vegetative Nervensystem beim Schädel-Hirn-Trauma	11
2.6.	Neurotransmitter	12
2.6.1.	Historisches zur Entdeckung von Neurotransmittern	12
2.6.2.	Zerebrale Neurotransmitter	13
2.6.3.	Vorkommen adrenerger Überträgersubstanzen	14
2.6.4.	Biosynthese der Katecholamine	15
2.6.5.	Abbau von Noradrenalin	15
2.6.6.	Biologische und Stoffwechsel-Wirkungen der Katecholamine	18
3.	FRAGESTELLUNG	20
4.	UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	21
4.1.	Untersuchungsgut	21
4.1.1.	Schädel-Hirn-Verletzte	21
4.1.2.	Kontrollgruppe	22

4.2.	Gewinnung des Liquors und Urins	22
4.3.	Isolierungsmethode (Gelfiltration)	22
4.3.1.	Geräteaufbau für die Gelfiltration	23
4.3.2.	Durchführung der Gelfiltration	25
4.3.2.1.	Isolierung von MOPEG, HVA und 5-HIAA aus dem Liquor	25
4.3.2.2.	Isolierung von MOPEG, HVA und 5-HIAA aus dem Urin	28
4.4.	Fluorimetrische Methode	30
4.4.1.	Herstellung einer fluoreszierenden Verbindung	30
4.4.2.	Verarbeitung von Eluat 1	31
4.4.2.1.	Arbeitsvorgang beim Liquor	31
4.4.2.2.	Arbeitsvorgang beim Urin	32
4.4.3.	Fluorimetrie	34
4.4.3.1.	Beschreibung des Fluoreszenz-Spektrophotometers	34
4.4.3.2.	Ermittlung des Anregungs- und Fluoreszenzspektrums	35
4.4.3.3.	Messung	35
4.5.	Auswertung	37
4.5.1.	Linearitätsbedingung	37
4.5.2.	Berechnung	39
4.6.	Statistische Methoden	41
5.	ERGEBNISSE	42
5.1.	Tabellarische Darstellung der Meßergebnisse	42
5.2.	MOPEG-Konzentrationen bei der Kontrollgruppe und bei Schädel-Hirn-Verletzten	45
5.2.1.	Liquorwerte	45
5.2.2.	Urinwerte	48
5.3.	Einfluß des Alters auf die MOPEG-Konzentration	48
5.3.1.	Liquorwerte	48
5.3.2.	Urinwerte	53
5.4.	Einfluß der Fortecortin^{R}-Therapie	56
5.4.1.	Liquorwerte	56
5.4.2.	Urinwerte	56

5.5.	Einfluß des Schweregrades der Bewußtseinsstörung	61
5.5.1.	Liquorwerte	61
5.5.2.	Urinwerte	61
5.6.	Einfluß der Dauer der Bewußtseinsstörung	63
5.6.1.	Liquorwerte	63
5.6.2.	Urinwerte	66
6.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	68
6.1.	Beziehungen zwischen MOPEG-Konzentration und zerebralem Noradrenalin-Stoffwechsel	68
6.2.	Schädel-Hirn-Trauma und Noradrenalin-Stoffwechsel	70
6.3.	Bewußtseinszustand und Noradrenalin-Stoffwechsel	71
6.4.	Bewußtseinszustand und Stoffwechsel einiger anderer Neurotransmitter	73
6.5.	Mögliche Einflüsse auf die MOPEG-Konzentration	75
6.5.1.	Fortecortin^{R}-Therapie	75
6.5.2.	Lebensalter	75
6.5.3.	Andere Einflüsse	76
6.6.	Beziehung zwischen MOPEG-Konzentration im Liquor und MOPEG-Konzentration im Urin	78
6.7.	Zerebraler Noradrenalin-Stoffwechsel bei anderen Erkrankungen	78
7.	ZUSAMMENFASSUNG	80
8.	LITERATURVERZEICHNIS	81

1. VORBEMERKUNGEN

Nach einer Studie von Neurochirurgen aus dem Jahre 1968 erleiden in unserem Land jährlich bis zu 200 000 Menschen eine Kopfverletzung, die eine Krankenhausbehandlung erfordert. Man schätzt, daß in dieser Zahl etwa 30 000 schwere Schädel-Hirn-Verletzungen enthalten sind (TÖNNIS et al., 1968).
Eine andere Statistik von 1974 geht von ca. 11 000 schweren Schädel-Hirn-Traumen pro Jahr aus (WENKER, 1978).
Ein großer Teil dieser Verletzten sind Opfer von Verkehrsunfällen. So kommt es bei ca. 70 % aller Verkehrsverletzungen zu einer Beteiligung des Schädels. Bei mehr als zwei Drittel der Todesfälle durch den Straßenverkehr war eine Schädel-Hirn-Verletzung die Todesursache (SCHEID, 1980).
Da sich in der Vergangenheit die Motorisierung und Verkehrsdichte sowie die Geschwindigkeit der Fahrzeuge nach oben entwickelt haben und sich diese Tendenz weiter fortsetzt, muß man davon ausgehen, daß die Zahl der durch einen Verkehrsunfall bedingten Schädel-Hirn-Verletzungen weiter zunehmen wird.
Außerdem ereignen sich auch bei Arbeits-, Haus-, Sport- und sonstigen Unfällen Verletzungen des Schädels und seines Inhalts, die ebenfalls häufig eine langwierige Krankengeschichte nach sich ziehen mit oft zu beklagenden Defektzuständen physischer wie psychischer Art.

Angesichts dieser Tatsachen ist es nicht verwunderlich, daß sich in Vergangenheit und Gegenwart viele Wissenschaftler eingehend mit der Entstehung sowie den Folgen des Schädel-Hirn-Traumas befaßt haben. Insbesondere im Bereich der pathophysiologischen Vorgänge im Gehirn nach einem Schädel-Hirn-Trauma sind noch viele Fragen offen. Dies kommt nicht zuletzt daher, daß es mit großen Schwierigkeiten verbunden ist, diese am Menschen zu untersuchen. So können wir prak-

tisch nur anhand von Indizien auf die eigentlichen Vorgänge im Gehirn schließen.
Ein geeignetes Mittel, um Hinweise für den augenblicklichen Funktionszustand des zentralen Nervensystems zu bekommen, ist unter anderem die Bestimmung der Abbauprodukte von zerebralen Neurotransmittern. Diese Untersuchungsmethode liegt auch der vorliegenden Arbeit zugrunde.

2. EINLEITUNG

2.1. Einteilung der Schädel-Hirn-Traumen

Grundsätzlich unterscheidet man offene von gedeckten Schädel-Hirn-Verletzungen. Eine offene Verletzung liegt vor, wenn die Dura mater eröffnet wurde und somit eine offene Verbindung zwischen Hirngewebe und Außenwelt besteht (WENKER, 1978).
Nach der klassischen Einteilung unterscheidet man die Gehirnerschütterung , Commotio cerebri, von der Hirnprellung, Contusio cerebri. Der unscharfe Sammelbegriff der Compressio cerebri sollte heute nicht mehr verwendet werden (KRETSCHMER, 1981d).
Die Commotio cerebri zeichnet sich durch ein kurzdauernde neurale Funktionsstörung aus, die voll reversibel ist (FROWEIN u. RICHARD, 1975). Klinisch findet man einen kurzdauernden Bewußtseinsverlust, Amnesie, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel und eine vorübergehende Hirnleistungsschwäche (MUMENTHALER, 1982). Morphologisch findet sich kein Korrelat, es handelt sich bei der Commotio um spurlose Vorgänge. Nach wiederholter Gewalteinwirkung beobachtete gewebliche Veränderungen entstehen auch erst sekundär und sind kreislaufbedingt (UNTERHARNSCHEIDT, 1962).
Demgegenüber finden wir bei der Contusio cerebri immer morphologisch faßbare Hirngewebsverletzungen (FROWEIN u. RICHARD, 1975). Klinisch beobachtet man eine längere Bewußtlosigkeit, einen posttraumatischen Dämmerzustand sowie in der Regel Hinweise auf eine herdförmige Hirnläsion, wie z.B. Paresen, Epilepsie, Seh-, Riech-, Gang-, Sprachstörungen usw. (MUMENTHALER, 1982).
Andere Einteilungen der Schädel-Hirn-Traumen orientieren sich an der Rückbildungsfähigkeit der klinischen Erscheinungen (TÖNNIS u. LOEW, 1953), der Dauer der Bewußtlosigkeit (FROWEIN, 1980) oder dem Erstbefund (KRETSCHMER, 1981d).

2.2. Komplikationen

Nach einem Schädel-Hirn-Trauma können mannigfaltige ernstzunehmende Komplikationen auftreten, deren Nichterkennen oder Nichtbehandeln zu schwersten Funktionsstörungen des Gehirns und sogar zum Tod des Patienten führen können. Hier sind vor allem das epi-, subdurale und intrazerebrale Hämatom (KRETSCHMER, 1981a,b u. c), das Hirnödem, neurologische Ausfälle, Liquorfistel, Meningitis, Hirnabszeß, aresorptiver Hydrozephalus, Enzephalopathie sowie das organische Psychosyndrom zu nennen (MUMENTHALER,1982).

2.3. Posttraumatische Bewußtseinsstörungen

Ein besonders empfindlicher Parameter für den Schweregrad einer Schädel-Hirn-Verletzung ist die posttraumatische Bewußtseinsstörung. Leider gibt es noch keine einheitliche Klassifizierung, doch scheint sich national und international, in Anlehnung an die Einteilung nach KRETSCHMER (1978), folgende Empfehlung der W.F.N.S. (Oxford 1975, Brüssel 1976) durchzusetzen:

Definition und Klassifizierung posttraumatischer Bewußtseinsstörungen:

I : Bewußtseinsklar: Ungestörte Wahrnehmung der Umgebung und der eigenen Person.

II : Bewußtseinsgetrübt: Zustand verminderter Wahrnehmung. Augen werden spontan und/oder auf Anruf oder Schmerzreize geöffnet. Auf Aufforderung gezielte Bewegungen.

III: Bewußtlos (Koma): Unerweckbarer Zustand. Augen konstant geschlossen, keine Spontanbewegungen. Auf Schmerzreize teils reflektorische, teils gezielte Abwehrbewegungen.

III/1: Bewußtlosigkeit ohne Pupillenstörungen und ohne Paresen.

III/2: Bewußtlosigkeit mit Pupillenstörungen und/oder Paresen.

III/3: Pupillen eng bis mittelweit, Lichtreaktion noch nachweisbar. Spontan oder auf Schmerzreize treten Strecksynergismen auf.

III/4: Tiefe Bewußtlosigkeit, Pupillen weit und reaktionslos. Spontanatmung noch erhalten. Allgemeine Hypotonie der Muskulatur. Im EEG hochgradige Frequenzverlangsamung.

Im Gegensatz zum tiefen Koma sind beim Hirntod zusätzlich die Spontanatmung sowie Hirnnerven- und Hirnstammreflexe ausgefallen. Hinzu kommen Hypothermie, Blutdruckabfall sowie fehlende bioelektrische Aktivität im EEG und zerebraler Kreislaufstillstand.

2.4. Mechanogenese und Pathomorphologie des Schädel-Hirn-Traumas

Schädel-Hirn-Verletzungen kommen durch verschiedenartige Gewalteinwirkungen auf den Schädel zustande.
Eine scharfe Gewalt, z.B. ein Aufprall des Schädels auf eine scharfe Kante, führt meist zu einer Fraktur des Schädelknochens. Wird dabei die Dura und eventuell auch Hirngewebe durchtrennt, spricht man von einer offenen Schädel-Hirn-Verletzung, bei der die Infektionsgefahr im Vordergrund steht.
Stumpfe Gewalt trifft den Schädel breitflächig und führt trotz Deformierung des Knochens und gelegentlicher Fraktur nur selten zur Verletzung der Dura. Es entstehen also meistens gedeckte Schädel-Hirn-Verletzungen. (KRETSCHMER, 1981a; ZÜLCH, 1969)

Ist der Schädel fixiert, so entsteht bei großflächiger Druckbelastung ein Kompressionstrauma mit Biegungs- und Berstungsbrüchen mit anatomisch bedingten Vorzugslokalisationen (STOCHDORPH, 1970). Bei kleinflächiger Druckbelastung von kleiner Masse und hoher Geschwindigkeit kommt es zu einer lokalen Knocheneindellung mit (direktem) Biegungsbruch. Durch Zurückschnellen des Knochens entsteht

ein lokaler Unterdruck, der die Gehirnschädigung am Stoßpol und bei hoher Intensität auch am Gegenpol verursacht (SELLIER u. UNTERHARNSCHEIDT, 1963).
Bei frei beweglichem Schädel spricht man von einem Beschleunigungstrauma, wenn der Schädel mit einer bestimmten Geschwindigkeit breitflächig gegen einen Gegenstand mit grosser Masse schlägt und somit plötzlich abgebremst wird. Aufgrund seiner Trägheit ist das Gehirn bestrebt, sich in der ursprünglichen Richtung weiterzubewegen. Als Folge entsteht am Stoßpol ein positiver und am Gegenpol ein negativer Druck, der bei Überschreitung eines kritischen Wertes zu Blasenbildung und damit zu Gewebszereißung führt. (SELLIER u. UNTERHARNSCHEIDT, 1963)
Meist verläuft die Stoßachse nicht direkt durch den Schwerpunkt des Schädels, sodaß es zu einer Kombination zwischen translatorischer und rotatorischer Bewegung des Schädels kommt. Durch die dem Gehirn mitgeteilte Rotationsbeschleunigung kommt es einerseits zu Relativbewegungen zwischen Gehirn und Schädel, andererseits zu inneren Verformungen mit Scher- und Zugbeanspruchungen. Dies bewirkt Einrisse an Gefäßen, weichen Hirnhäuten und Schädigung der weißen Substanz, was Subdural-, Subarachnoidalblutungen und ein traumatisches Hirnödem zur Folge haben kann. (STOCHDORPH, 1970; UNTERHARNSCHEIDT u. HIGGINS, 1969)

Primär-traumatische Hirnschäden sind die unmittelbare Folge der mechanischen Gewalteinwirkung auf das Gehirn. Sie können in einer Hirnwunde, Rindenprellungsherden, Gewebszerreißungen und Gefäßverletzungen mit Hämatomentwicklung und rhektischen Blutungen bestehen. (FROWEIN u. RICHARD, 1975; KRETSCHMER, 1981d)
Sekundär-traumatische Schäden treten erst nach einem Intervall auf und entstehen durch eine Störung des Hirngewebsstoffwechsels und der Hirndurchblutung. Neben den Nekrosen zählen hierzu das Hirnödem und das Hämatom, die zur intrakraniellen Drucksteigerung mit lebensbedrohlicher Hirnmassenverschiebung führen können. (FROWEIN u. RICHARD, 1975; KRETSCHMER, 1981d)

2.5. Zur Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas

2.5.1. Übersicht

Im Folgenden soll ein kurzer Abriß der Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas nach FROWEIN und RICHARD (1975) gegeben werden. Die Angaben stützen sich im wesentlichen auf Arbeiten von HOYER und OESTERREICH (1971) sowie MEYER et al. (1970).
Die oben erwähnten traumatischen Primärveränderungen des Gehirns wirken sich unmittelbar auf den Hirngewebsstoffwechsel, insbesondere die Enzyme des oxidativen Stoffwechsels, und auf die Hirndurchblutung aus.
Schon innerhalb weniger Millisekunden kommt es zu einer Abnahme des Sauerstoffverbrauchs und der Stoffwechselrate der geschädigten Nervenzellen. Es entwickelt sich eine Hirngewebsazidose, die zum Verlust der Autoregulation der Hirndurchblutung führt. Die Hirndurchblutung wird damit vom Systemblutdruck abhängig. Daher bewirkt der meist bestehende Verletzungsschock einen Abfall der Hirnperfusion. Durch das Hinzukommen weiterer Faktoren, wie Thoraxtrauma, Verlegung der Atemwege und zentrale Atemstörung, entsteht ein akutes zerebrales Sauerstoffmangelsyndrom. Dies führt zu einer Störung des Energiestoffwechsels der Zelle und damit auch zu einer Beeinträchtigung des aktiven Ionentransportes mit der Folge eines exzessiven Natrium- und Wassereinstroms in die Zelle. Innerhalb weniger Minuten entwickelt sich das akute Hirnödem.
Tritt bei noch schwererer Schädigung eine Störung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion hinzu, so kann ein diffuses Marködem mit akuter Lebensbedrohung entstehen, das wegen seines raumfordernden Ausmaßes hochgradige intrakranielle Druckgradienten mit Hirnmassenverschiebung erzeugt.

2.5.2. Hirnstoffwechsel und -durchblutung bei verschieden schweren Schädel-Hirn-Traumen

MEYER et al. (1970) versuchten, anhand von Tierexperimenten neue Erkenntnisse über die akuten zerebralen Störungen nach einem Schädel-Hirn-Trauma zu gewinnen. Sie erzeugten bei Pavianen mit Hilfe eines speziell angefertigten Luftgewehrs unterschiedlich starke Gehirnerschütterungen bis hin zur Contusio cerebri und setzten auch Hirnstammläsionen. Durch sofortige fortlaufende Messung von zerebraler Durchblutung, zerebralem Sauerstoffverbrauch, zerebraler Laktat- und Pyruvatproduktion und Aufzeichnung des EEGs kamen sie zu folgenden Ergebnissen:

Bei einer leichten Gehirnerschütterung zeigte sich eine vorübergehende Erregung des zentralen Nervensystems, was sich in einer EEG-Desynchronisation, krampfartigen Bewegungen der Extremitäten und einem Anstieg des zerebralen Sauerstoffverbrauchs äußerte. Wahrscheinlich wirkte die künstlich erzeugte Gewalteinwirkung als Stimulus auf die Formatio reticularis im Hirnstamm, die mit einer Depolarisation ihrer Nervenzellen und einer ausgedehnten Erregung des Nervensystems antwortete.

Bei einer schweren Gehirnerschütterung sah man eine vorübergehende Verlangsamung des EEGs mit einem Abfall des zerebralen Sauerstoffverbrauchs, was einer reversiblen Lähmung des zentralen Nervensystems gleichzusetzen ist. Dahinter vermutet man eine paralytische Beeinträchtigung der Formatio reticularis mit einer Hemmung ihrer normalen exzitatorischen Funktion.

Bei der Contusio cerebri war die Verlangsamung des EEGs noch stärker ausgeprägt und hielt länger an. Es war ein entsprechender Abfall des zerebralen Sauerstoffverbrauchs und der Hirndurchblutung zu verzeichnen. Die Laktatproduktion des Gehirns stieg als Folge des Sauerstoffmangels und der direkten Verletzung von Hirnzellen deutlich an.

Kurz nach einer Läsion des Hirnstamms stellten MEYER et al. (1970) fest, daß sich ein "Luxusperfusionssyndrom" ent-

wickelte, das heißt, daß bei stark reduziertem Sauerstoffverbrauch die Gehirndurchblutung zunächst weniger stark abgesunken war. Später fiel jedoch auch diese ab sowie der zerebrale venöse pH-Wert, verbunden mit einer deutlichen Verlangsamung des EEGs. Die Laktatproduktion stieg ebenfalls an.

2.5.3. Hirnstoffwechsel und -durchblutung im späteren Verlauf eines Schädel-Hirn-Traumas

HOYER und OESTERREICH (1971) stellten bei einer Untersuchung von Patienten 2 Monate bis 27 Jahre nach einem Schädel-Hirn-Trauma fest, daß sich keine einheitliche Störung in der Folge substantieller traumatischer Hirnschäden nachweisen läßt. So war bei einigen Patienten die Herabsetzung der Hirndurchblutung die führende Größe, bei anderen die Störung des zerebralen Sauerstoffverbrauchs, die herabgesetzte Glukoseaufnahme und/oder Glukoseoxidation oder schließlich die gesteigerten Werte von Hirndurchblutung und -stoffwechsel.
Diese Verschiedenartigkeit der Befunde nach einer Contusio cerebri führten sie auf die unterschiedlichen Möglichkeiten der Schädigung zerebraler Funktionen zurück, nämlich Beeinträchtigung der Autoregulation der Hirndurchblutung sowie verschiedener Enzymsysteme des oxidativen Stoffwechsels.
So fanden auch schon KREUTZBERG und PETERS (1962) 48 Stunden nach einem experimentellen Schädel-Hirn-Trauma eine sichere Zunahme der Enzyme des oxidativen Stoffwechsels (HOYER u. OESTERREICH, 1971).
Feinstrukturelle Untersuchungen lassen ebenfalls auf eine gesteigerte metabolische Aktivität nach traumatischen Läsionen und auch beim Hirnödem schließen (HAGER, 1964; FRIEDE, 1965).

2.5.4. Allgemeine metabolische Veränderungen im Verlauf eines Schädel-Hirn-Traumas

HAIDER et al. (1975) untersuchten metabolische Veränderungen bei einer Patientengruppe direkt nach einem Schädel-Hirn-Trauma, bei einer anderen erst 2 Monate bis 3 Jahre nach dem Trauma. Das Ausmaß des Metabolismus berechneten sie aus respiratorischem Quotient, Atemminutenvolumen und Sauerstoffverbrauch, das Ausmaß des Katabolismus durch Bestimmung der Stickstoffbilanz.
Sie fanden heraus, daß nach einem Schädel-Hirn-Trauma der Metabolismus anfangs um 70 bis 100 % der Norm erhöht ist und etwa bis zur vierten posttraumatischen Woche ansteigt, um später wieder langsam zu normalen Werten abzufallen.
Die Stickstoffbilanz war in den ersten drei Wochen hoch negativ, es bestand also ein starker Katabolismus.
In Übereinstimmung mit DELIGNE (1973) stellten sie fest, daß im Vergleich zum allgemeinen Trauma das Ausmaß der metabolischen Veränderungen nach einem Schädel-Hirn-Trauma zweimal so hoch ist und die Dauer dreimal so lang. Daraus schlossen sie, daß beim Schädel-Hirn-Trauma ein zusätzlicher Faktor mit im Spiel ist, der auf einer vegetativen Dysregulation beruht (GERSTENBRAND, 1967; GERSTENBRAND u. GALANTI, 1972).
Ein Zusammenhang zwischen neurologischem Status und Metabolismus war nicht zu erkennen, wohingegen beim allgemeinen Trauma eine positive Korrelation zwischen Schweregrad und Anstieg des Metabolismus indirekt schon nachgewiesen wurde (BIRKE et al., 1965; CARLSON u. LILJEDAHL, 1971; GOODALL et al., 1957).
Zwischen neurologischem Verlauf und Katabolismus scheint ein Zusammenhang zu bestehen, da Patienten, die ein apallisches Syndrom entwickelten, eine höher negative Stickstoffbilanz erreichten, die außerdem auch noch von längerer Dauer war als bei Patienten, die nur ein Mittelhirnsyndrom durchmachten (HAIDER et al., 1975).

2.5.5. Das vegetative Nervensystem beim Schädel-Hirn-Trauma

Azetylcholin, die Überträgersubstanz des Parasympathikus, kommt im Liquor normalerweise nicht vor, wie schon von FELDBERG und SCHRIEVER im Jahre 1936 berichtet wurde (HEPPNER et al., 1973).
BORNSTEIN (1946) konnte jedoch das Auftreten von Azetylcholin im Liquor von experimentell traumatisierten Versuchstieren nachweisen. Dies wurde später durch viele andere Untersuchungen, auch beim Menschen, bestätigt (SACHS, 1956).
HEPPNER und seine Mitarbeiter (1973) kamen schließlich nach ausgedehnten klinischen Untersuchungen zu folgenden Schlußfolgerungen:
1. Die Pathophysiologie des Schädel-Hirn-Traumas bewirkt eine Verschiebung des zentralen vegetativen Gleichgewichts nach der cholinergen Seite.
2. Diese Verlagerung äußert sich unter anderem im Auftreten von Azetylcholin im Liquor, wobei zwischen der Menge des freigesetzten Azetylcholins und der Schwere des klinischen Zustandes eine lineare Beziehung besteht.
3. Anatomische Hirngewebszerstörung führt anscheinend zu stärkerer Abgabe von Azetylcholin in den Liquor als "spurlose" Traumatisation des Organs.
Aufgrund dieser Beobachtungen behandelten sie ihre Patienten mit anticholinergischen Mitteln und stellten dabei besonders bei substantiellen Hirnverletzungen eine deutliche Heilwirkung fest.

Eine Mitbeteiligung des sympathischen Nervensystems beim Schädel-Hirn-Trauma ließen schon die im Jahre 1901 von CUSHING gemachten Beobachtungen vermuten. Er stellte fest, daß nach Durchtrennung des zervikalen Rückenmarks der nach einem akuten Anstieg des intrakraniellen Druckes normalerweise erfolgende Anstieg des systemischen Blutdruckes ausblieb.
Andere Untersuchungen haben dieses Phänomen bestätigt und führten zu der allgemein anerkannten Annahme, daß nach einer Schädigung des Gehirns das sympathische Nervensystem als

Mediator für die auftretenden kardiovaskulären Veränderungen wirkt. So beobachteten auch TURNEY und LA BROSSE (1972) bei Schädel-Hirn-Traumatikern nach einer künstlichen Erhöhung des Hirndrucks einen Anstieg des systemischen Blutdruckes, verbunden mit einer erhöhten Katecholaminausscheidung im Urin. Bei Patienten mit durchtrenntem Rückenmark blieben diese Veränderungen aus.
HÖRTNAGL et al. (1980) fanden im Urin und Plasma von Schädel-Hirn-Verletzten erhöhte Werte von Adrenalin und Noradrenalin. Sie entdeckten auch, daß im Verlauf eines schweren gedeckten Schädel-Hirn-Traumas die Aktivität des sympathischen Nervensystems dem neurologischen Status des Patienten entspricht. Die Überaktivität des sympathischen Nervensystems hielt bei den meisten Patienten mehrere Wochen an.
Zu ähnlichen Ergebnissen kamen schon 1965 GRASHCHENKOV und seine Mitarbeiter, die eine Übereinstimmung der Katecholaminexkretion mit der Schwere des Traumas feststellten.
Auch HAIDER et al. (1975) beobachteten deutlich erhöhte Katecholaminwerte im Urin nach einem schweren Schädel-Hirn-Trauma. Diese standen in einer positiven Korrelation zu der Schwere des klinischen Zustandes der Patienten und zum Ausmaß der Steigerung des Metabolismus.

2.6. Neurotransmitter

2.6.1. Historisches zur Entdeckung von Neurotransmittern

Im Jahre 1905 injizierte T.R. ELLIOT einem Hund einen Extrakt der Nebenniere und beobachtete, daß die Organe so reagierten, als ob das sympathische Nervensystem stimuliert worden wäre (AXELROD, 1981). John J. ABEL, ein Pharmakologe der Johns-Hopkins-Universität, isolierte die aktive Substanz und identifizierte sie als das Katecholamin Adrenalin (AXELROD, 1981).
OTTO LOEWI (1921), ein österreichischer Pharmakologe, tauchte zwei Froschherzen in ein gemeinsames Bad. Als er den

Nervus vagus des einen Herzen stimulierte, verlangsamte sich auch der Schlag des zweiten Herzens. Dies wies darauf hin, daß der Nerv eine chemische Substanz freigesetzt hatte, die auch auf das zweite Herz einwirkte.
Ein anderer Forscher auf dem Gebiet der Neurotransmitter, WALTER CANNON, stellte fest, daß bei Hunden in Situationen von Furcht und Zorn eine dem Adrenalin gleichende chemische Substanz in die Blutbahn abgegeben wird (AXELROD, 1981).
Es entwickelte sich ein Streit zwischen Anhängern der chemischen und Anhängern der elektrischen Erregungsübertragung, der erst Mitte der vierziger Jahre beigelegt wurde. Denn im Jahre 1946 isolierte der schwedische Physiologe ULF EULER das wirksame Prinzip des sympathischen Nervensystems und identifizierte es als Noradrenalin. Ein paar Jahre vorher identifizierte Sir HENRY DALE das Azetylcholin als den Transmitter des cholinergen Nervensystems (AXELROD, 1981).
So waren um 1950 drei katecholaminerge Neurotransmitter identifiziert: Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin.

2.6.2. Zerebrale Neurotransmitter

Als zerebrale Neurotransmitter gelten heute Azetylcholin, Adrenalin, Dopamin, Gammaaminobuttersäure, Histamin, Noradrenalin und Serotonin (PRZUNTEK, 1980). Bei einigen anderen Stoffen werden auch Transmittereigenschaften vermutet.
Die Kenntnis des zentralen Transmitterstoffwechsels wird besonders neben der Psychosen- und Parkinsonforschung auch für die Abklärung und Behandlung des essentiellen Hypertonus und des Komas ständig wichtiger.
Für die Untersuchung des Neurotransmitterstoffwechsels am lebenden Menschen scheint sich der Liquor als geeignetes Material anzubieten. Wegen der vergleichsweise einfachen Gewinnung, die ohne invasive Maßnahmen erfolgen kann, gilt auch der Urin als beliebtes Untersuchungsmaterial.
Es erwies sich als zweckmäßig, statt der Transmitter selbst,

deren Abbauprodukte zu bestimmen, nämlich das 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MOPEG) als Hauptmetabolit von Noradrenalin, mit dessen Bestimmung im Liquor und Urin sich die vorliegende Arbeit befaßt, die 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIAA), das Abbauprodukt von Serotonin,und die Homovanillinsäure (HVA), der Metabolit von Dopamin, welche in den Arbeiten von L. PLONER und S. REISER (beide unveröffentlicht) beschrieben werden.

2.6.3. Vorkommen adrenerger Überträgersubstanzen

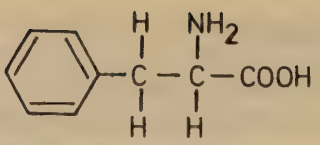
Zu den adrenergen Überträgersubstanzen zählen Adrenalin, Noradrenalin und deren Vorstufe Dopamin.
Noradrenalin ist Transmitter in allen postganglionären sympathischen Nervenendigungen.
Adrenalin, ein Stoffwechselhormon, kommt neben Noradrenalin in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes vor, das entwicklungsgeschichtlich ein umgewandeltes sympathisches Ganglion ist. Bei Erregung kommt es zu einer Ausschüttung von mehr als 80 % Adrenalin und nur knapp 20 % Noradrenalin in die Blutbahn.
Noradrenalin und Dopamin wirken auch im zentralen Nervensystem als Neurotransmitter, zum Beispiel im Hirnstamm, im Hypothalamus und in den Kerngebieten der motorischen Stammganglien, aber auch im Rückenmark und an anderen Stellen. (SCHMIDT u. THEWS, 1977a u. b)
MAICKEL et al. (1968) bestimmten die Konzentration von Noradrenalin in verschiedenen Gebieten des Rattenhirns und fanden besonders hohe Konzentrationen im Hypothalamus, im Thalamus, in der Medulla oblongata und im Mittelhirn.
Vor wenigen Jahren wurden auch im Gehirn, hauptsächlich im Hirnstamm, Adrenalin enthaltende Bahnen gefunden, die wahrscheinlich mit der Regulation des Blutdrucks in Zusammenhang stehen (AXELROD, 1981).

2,6,4, Biosynthese der Katecholamine

Noradrenalin und Adrenalin werden durch eine Reihe enzymatischer Syntheseschritte aus der Aminosäure Tyrosin gebildet. Der Hauptsyntheseweg, der beim Phenylalanin beginnt und über Tyrosin und Dopa zu den Katecholaminen Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin führt, ist in Abbildung 1 dargestellt. Der die Syntheserate begrenzende Schritt ist die Hydroxylierung des Tyrosins zu Dopa durch die Tyrosinhydroxylase. Es scheint gesichert, daß die Dopamin-β-Hydroxylase in den Speichergranula lokalisiert ist. (SCHMIDT u. THEWS, 1977a)
Neben dem gezeigten Hauptweg der Synthese kann Noradrenalin auch noch auf verschiedenen anderen metabolischen Nebenwegen synthetisiert werden, deren Bedeutung jedoch anscheinend sehr gering ist.

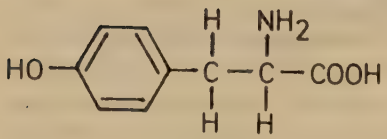
2,6,5, Abbau von Noradrenalin

Für den Abbau von Noradrenalin sind zwei Hauptwege bekannt. Der eine führt zur Vanillinmandelsäure (VMA), der andere zum 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MOPEG).
EBERT und KOPIN (1975) haben durch Radiomarkierungsversuche herausgefunden, daß der Hauptmetabolit von Noradrenalin im Gehirn das MOPEG ist. Die VMA dagegen ist Hauptmetabolit der Peripherie. Schon das Verhältnis von MOPEG zu VMA im Liquor, das beim Menschen 10 : 1 beträgt, weist darauf hin, daß die Reduktion zum MOPEG der Hauptabbauweg im zentralen Nervensystem ist.
Abbildung 2 gibt einen vereinfachten Überblick über die beiden Möglichkeiten des Abbaus von Noradrenalin.
Durch die Catecholamin-O-Methyltransferase (COMT) wird das Noradrenalin am Ring methyliert und dann durch die Monoaminooxidase (MAO) desaminiert, was zu einem intermediären Aldehyd führt. Die Reihenfolge der einzelnen Schritte ist dabei austauschbar. Das Aldehyd wird dann in der Peripherie zur Vanillinmandelsäure oxidiert, oder es wird im Gehirn zu



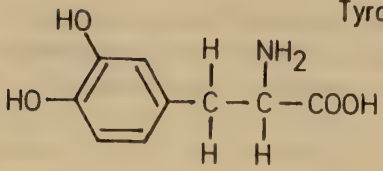
L-PHENYLALANIN

Phenylalaninhydroxylase



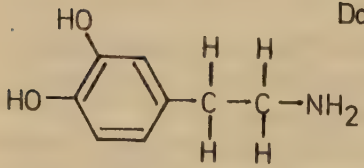
L-TYROSIN

Tyrosinhydroxylase



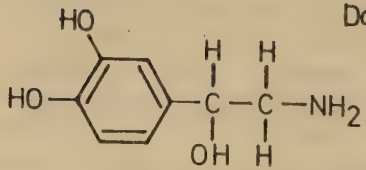
L-DOPA

Dopa-Decarboxylase



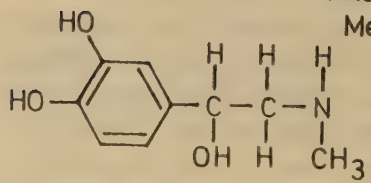
DOPAMIN

Dopamin-β-Hydroxylase



L-NORADRENALIN

Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase



ADRENALIN

Abb.1

Biosynthese der Katecholamine.

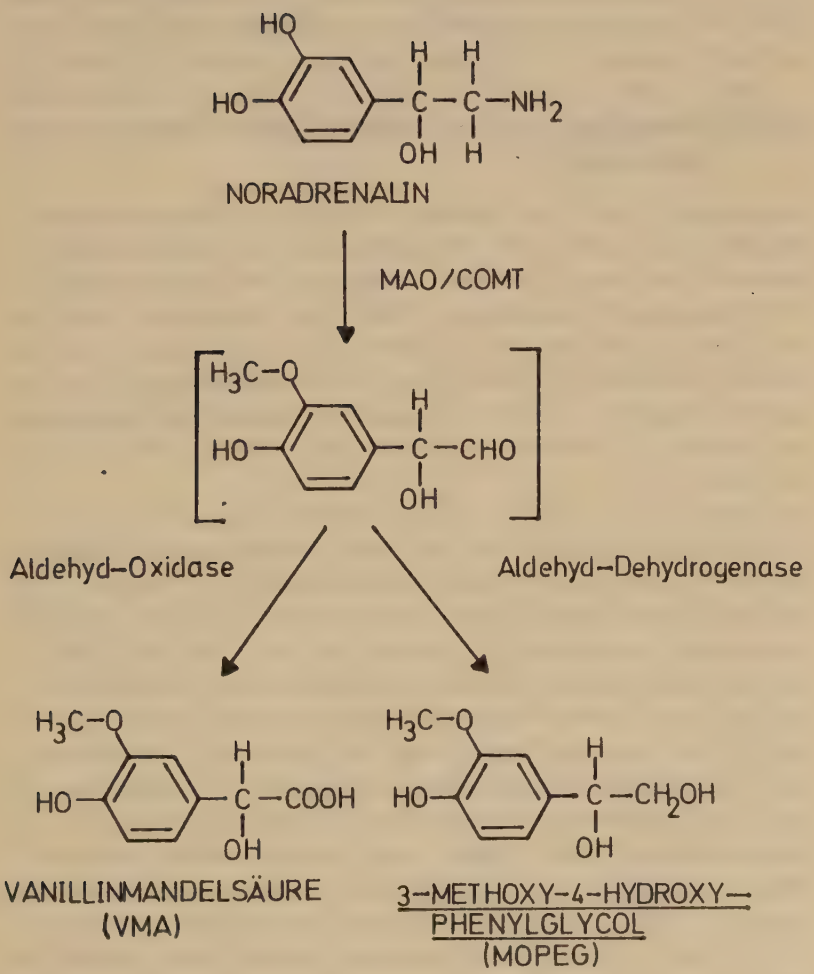


Abb.2
Hauptabbauwege von Noradrenalin

3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol reduziert, welches im Liquor und im Urin nachweisbar ist. (EBERT u. KOPIN, 1975; BUDDECKE, 1977a u. b; SCHMIDT u. THEWS, 1977a)

2.6.6. Biologische und Stoffwechsel-Wirkungen der Katecholamine

Noradrenalin ist die Überträgersubstanz des sympathischen Nervensystems. Nach der intrazellulären Synthese in den Nervenzellen wird es in den Endigungen der Nervenfasern in einer biologisch unwirksamen Depotform gespeichert und erst bei Erregung des Nerven freigesetzt. Es vermittelt die chemische Erregungsübertragung auf das nächste Neuron bzw. auf das Erfolgsorgan. Es wird angenommen, daß dieser Mechanismus sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem abläuft.

Die physiologische Funktion der Nebennierenmarkhormone Adrenalin und Noradrenalin ist die Vorbereitung des Organismus auf eine starke körperliche Anstrengung fordernde Notfallsituation ("fight and flight reflex", CANNON). Sie beeinflussen vegetative Funktionen wie Herztätigkeit, Eng- und Weitstellung der Gefäße, die glatte Muskulatur der Bronchien und des Intestinaltraktes, und sie besitzen eine zentral erregende Wirkung, die sehr stark mit psychischen Vorgängen gekoppelt ist. Das breite und oft widersprüchliche Wirkungsspektrum erklärt sich aus der Existenz von zwei verschiedenen Rezeptortypen, die unterschiedlich auf die Organe verteilt sind. Sie werden in α- und β-Rezeptoren unterteilt, für die jedoch bis heute noch keine morphologischen oder biochemischen Substrate bekannt sind. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß das Enzym Adenylcyclase, welches die Umwandlung von ATP in das zyklische 3,5-AMP katalysiert, eng verknüpft ist mit den molekularen Strukturen dieser Rezeptoren.

Die Stoffwechselwirkungen von Adrenalin bestehen in einer Erhöhung der Konzentrationen der Glukose, des Laktats und

der freien Fettsäuren im strömenden Blut. Dies beruht auf einer Aktivierung der Leber- und Muskelphosphorylase und der Lipase des Fettgewebes bzw. peripherer Organe. Noradrenalin besitzt keine Wirkung auf die Phosphorylase b, jedoch auf die Lipase. (BUDDECKE, 1977a u. b; DECK, 1976; KUSCHINSKY u. LÜLLMANN, 1978; SCHMIDT u. THEWS, 1977b)

3. FRAGESTELLUNG

Als Folge eines Schädel-Hirn-Traumas entsteht häufig eine Bewußtlosigkeit, über deren Pathophysiologie noch immer keine Klarheit besteht. Wahrscheinlich spielt der Stoffwechsel der zerebralen Neurotransmitter dabei eine entscheidende Rolle.
Ein wichtiger Vertreter dieser Stoffgruppe ist das Noradrenalin, dessen Hauptmetabolit, das 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol, in dieser Arbeit unter folgender Fragestellung näher untersucht wird:

- Läßt sich MOPEG bei Schädel-Hirn-Verletzten im Liquor und im Urin nachweisen ?
- Ist die Konzentration von MOPEG bei bewußtseinsgestörten Schädel-Hirn-Verletzten im Vergleich zu bewußtseinsklaren nicht traumatisierten Patienten erhöht oder erniedrigt ?
- Gibt es eine Beziehung zwischen MOPEG-Konzentration und Schweregrad der Bewußtseinsstörung ?
- Gibt es eine Beziehung zwischen MOPEG-Konzentration und Dauer der Bewußtseinsstörung ?
- Wie wirkt sich eine Therapie mit Fortecortin^{R} (Dexamethason) auf die MOPEG-Konzentration aus ?
- Gibt es eine Beziehung zwischen MOPEG-Konzentration und Alter der Patienten ?
- Besteht eine Korrelation zwischen MOPEG-Konzentration im Liquor und MOPEG-Konzentration im Urin ?

In engem thematischem Zusammenhang mit dieser Arbeit stehen die Untersuchungen von L. PLONER und S. REISER (beide unveröffentlicht), die sich mit den Metaboliten der Neurotransmitter Serotonin und Dopamin befassen.

4. UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

4.1. Untersuchungsgut

4.1.1. Schädel-Hirn-Verletzte

Es wurden 16 Patienten der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen untersucht.
Alle hatten ein schweres Schädel-Hirn-Trauma erlitten, das fast ausschließlich in die Klasse der Contusio cerebri einzuordnen war, und bedurften einer intensivmedizinischen Betreuung.
Von den Patienten waren 15 männlichen Geschlechts und nur eine weiblich. Das Alter lag zwischen 12 und 62 Jahren und betrug im Durchschnitt 28 Jahre.
Alle Patienten waren infolge des Traumas in unterschiedlichem Maße bewußtseinsgestört, wobei sich die Störung von Schweregrad II bis III/4 erstreckte. Die Klassifizierung erfolgte dabei nach der unter Abschnitt 2.3. beschriebenen Empfehlung der W.F.N.S..
Eine genaue Auflistung der Patientendaten zeigt Tabelle 2 im Abschnitt 5.1..
Die Behandlung der Patienten erfolgte in einigen Fällen konservativ. Meistens mußte jedoch wegen intrakranieller Blutungen oder Schädelfrakturen operiert werden. In ungefähr der Hälfte der Fälle war eine künstliche Beatmung erforderlich. Zur Behandlung bzw. Verhütung eines Hirnödems wurde bei 9 Patienten das Glukokortikoid Dexamethason (Fortecortin^{R}, Merck), meist hochdosiert, eingesetzt. 4 Patienten bekamen zur Entwässerung Tutofusin^{R} S 40 (Pfrimmer). Bei den meisten Patienten wurden auch Antibiotika und, je nach Bedarf, sedierende oder relaxierende Medikamente eingesetzt.
Selbstverständlich wurden für die Liquorpunktion nur solche Patienten herangezogen, bei denen keine Gegenindikationen, also keine Anzeichen auf einen Tumor in der hinteren Schädelgrube oder auf einen erhöhten Hirndruck mit Einklemmungsgefahr des Hirnstamms und des Cerebellums bestanden.

4.1.2. Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe umfaßt 14 Patienten, die wegen eines Bandscheibenvorfalles in die Klinik eingewiesen worden waren.
12 Patienten waren männlichen Geschlechts, 2 waren weiblich. Das Alter lag zwischen 20 und 59 Jahren und betrug im Durchschnitt 44 Jahre.
Die Lumbalpunktion erfolgte bei diesen Patienten jeweils zum Zwecke einer Myelographie. Der dabei anfallende Liquor wurde zur Gewinnung von Normalwerten der MOPEG-Konzentration genutzt.
Genauere Angaben über die einzelnen Patienten sind in Tabelle 1 enthalten.

4.2. Gewinnung des Liquors und Urins

Von jedem Patienten wurde morgens um 8.00 Uhr 3 bis 4 ml Liquor durch Lumbalpunktion gewonnen und gleichzeitig 4 ml Urin aus dem Blasenkatheter bzw. Spontanmiktion entnommen. Eine Verunreinigung des Liquors mit Blut durch die Punktion mußte vermieden werden, da dadurch die Untersuchungsergebnisse verfälscht werden konnten.
Das gewonnene Material mußte entweder sofort verarbeitet oder bei - 20° C eingefroren werden (KORF et al., 1971).

4.3. Isolierungsmethode (Gelfiltration)

Zur Isolierung der drei Abbauprodukte von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin aus dem Patientenliquor und -urin eignete sich am besten das Verfahren der Gelfiltration mit Hilfe von Sephadex-Gel. Auf diese Weise konnten alle drei Substanzen - MOPEG, HVA und 5-HIAA - in einem Arbeitsgang gewonnen werden.
Diese Methode wurde von KORF, VAN PRAAG und SEBENS im Jahre 1971 beschrieben und bei der vorliegenden Arbeit in einer

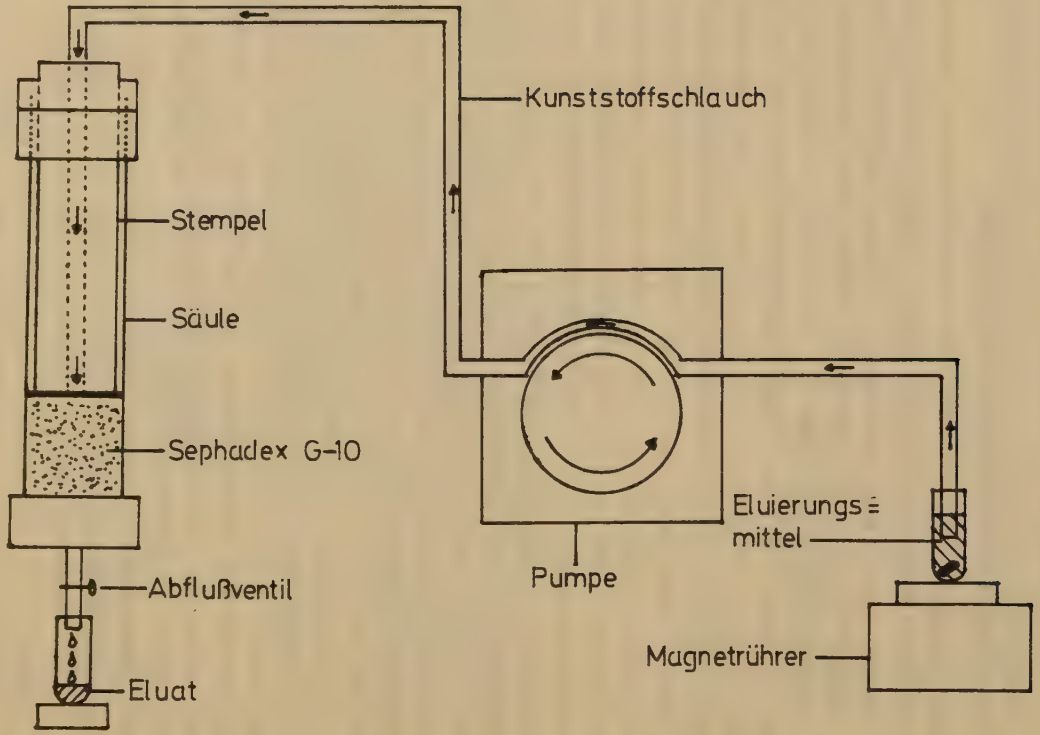
modifizierten Form angewandt.

4.3.1. Geräteaufbau für die Gelfiltration

Materialien:
- Sephadex G-10 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)
- Säule: Typ K 16/20 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)
- Pumpe: Peristaltic Pump 3600 (Colora GmbH, Lorch/Württ.)
- Magnetrührer (Heidolph)

Das in bidestilliertem Wasser gequollene Sephadex G-10 wurde bis zu einer Höhe von 5 cm für den Liquor (KORF et al., 1971) bzw. 4,5 cm für den Urin in die Säule eingefüllt. Es war zu beachten, daß das Gel immer von einer Flüssigkeitsschicht bedeckt war, um ein Austrocknen zu verhindern. Ein Stempel, der an ein zuführendes Schlauchsystem angeschlossen wurde, diente als luftdichter Abschluß. Das benötigte Eluierungsmittel konnte dann über den Kunststoffschlauch (0,2 mm Innendurchmesser) mit Hilfe einer Pumpe durch die Säule gepumpt werden. Die Durchflußgeschwindigkeit betrug dabei 0,5 ml pro Minute.
War der Stempel direkt auf die Oberfläche des Gels aufgesetzt, standen im gesamten System, bestehend aus Kunststoffschlauch, Stempel, Sephadexsäule und Abflußventil, etwa 10 ml Flüssigkeit. Die Kenntnis dieses Volumens ist wichtig zur Berechnung des richtigen Zeitpunktes für das Auffangen der einzelnen Eluate. Dieser Zeitpunkt konnte am Abfluß mit pH-Papier kontrolliert werden, da der pH-Wert der einzelnen Eluate verschieden war.
Der gesamte Aufbau für die Gelfiltration ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Abb.3
Geräteaufbau für die Gelfiltration



4.3.2. Durchführung der Gelfiltration

Materialien:
- 3 bis 4 ml Liquor (mindestens 3 ml)
- 1 ml Urin
- bidestilliertes Wasser
- 0,01 N Essigsäure
- 0,5 M Phosphatpuffer (Na_2HPO_4 : NaH_2PO_4 = 1 : 1, mit Natronlauge auf pH 8,5 gebracht)
- 0,01 N NH_4OH
- konz. Ameisensäure
- pH-Papier

4.3.2.1. Isolierung von MOPEG, HVA und 5-HIAA aus dem Liquor

Der frische oder bei Zimmertemperatur aufgetaute Liquor wurde bei 3 000 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert, 3 ml des Überstandes abpipettiert und mit konzentrierter Ameisensäure auf einen pH zwischen 2 und 3 eingestellt.
Nachdem die Säule mit mindestens 20 ml bidestilliertem Wasser vorgespült worden war, wurde der Liquor mit einer Mikropipette auf das Sephadex-Gel aufgetragen. Ein vorher eingebrachtes kleines Sieb sollte zusätzlich eine optimale Verteilung auf das Gel ermöglichen. Sobald der Liquor bis zur Geloberfläche abgesunken war, wurde anschließend 1 ml einer 0,01 N Essigsäure aufgetragen und danach das Abflußventil geschlossen.
Nun wurde der Stempel so dicht wie möglich auf die Geloberfläche aufgesetzt, so daß sich keine Luftblasen dazwischen befanden.
Die Reagenzien wurden nun der Reihenfolge nach (siehe Schema 1) aus den schon vorher vorbereiteten Reagenzgläsern unter ständigem langsamen Rühren mit dem Magnetrührer durch die Säule gepumpt. Der Stempel und der Kunststoffschlauch mußten vor dem Aufsetzen auf die Geloberfläche schon mit einem

Schema 1:

Eluierungsmittel	pH-Wert-Änderung	Eluat
10 ml 0,01 N Essigsäure (pH=4)	Liquor - Säure	Eluat 1: 11 ml
	pH 2,5 / pH4	Fraktion 1: 6 ml
5 ml H_2O bidest. (pH=6,6)		Fraktion 2: 5 ml
6 ml 0,5 M Phosphatpuffer (pH=8,5)	H_2O - Ph.-Puffer	Eluat 2: 11 ml
	pH 6,6 / pH 8,5	Fraktion 1: 5 ml
3 ml 0,5 M Phosphatpuffer (pH=8,5)		Fraktion 2: 6 ml
4 ml H_2O bidest. (pH=6,6)		
4 ml 0,01 N NH_4OH (pH=9)	H_2O - NH_4OH	Eluat 3: 9 ml
	pH 6,6 / pH 9	Fraktion 1: 3 ml
4 ml 0,01 N NH_4OH (pH=9)		Fraktion 2: 3 ml
		Fraktion 3: 3 ml
20 ml H_2O bidest. (pH=6,6)		

Teil des Inhalts des ersten Reagenzglases gefüllt sein, um zu gewährleisten, daß sofort mit Einsetzen des Pumpvorganges das erste Reagenz in das Gel gepumpt wurde und keine Luft hineingelangte.
Das Abflußventil wurde bei Pumpbeginn wieder geöffnet und mit Hilfe der Öffnungsweite des Ventils und der Pumpendrehzahl eine Tropfgeschwindigkeit von etwa 12 Tropfen pro Minute eingestellt, was einer Durchflußgeschwindigkeit von 30 ml pro Stunde entsprach (KORF et al., 1971).
Um ein Durchmischen der einzelnen Reagenzien zu verhindern und die Säule völlig von der vorhergehenden Lösung zu reinigen, wurde zwischen den verschiedenen Eluierungsmitteln bidestilliertes Wasser durchgepumpt.
Drei Eluate wurden aufgefangen:
Eluat 1: Essigsäure-Wasser-Gemisch mit dem in Essigsäure gelösten MOPEG
Eluat 2: Phosphatpuffer-Wasser-Gemisch mit der darin enthaltenen HVA
Eluat 3: NH_4OH-Wasser-Gemisch mit der durch NH_4OH eluierten 5-HIAA
Der richtige Zeitpunkt, wann die einzelnen Eluate am Abfluß erschienen, wurde mit Hilfe des Fassungsvermögens der Säule berechnet und zusätzlich durch Registrierung des pH-Umschlages am Abfluß ermittelt. Da die pH-Unterschiede zwischen Eluat 1 und 2 sowie 2 und 3 groß genug waren, genügte zur Bestimmung ein pH-Papier.
Mit dem Auffangen des ersten Eluates wurde begonnen, als die 10 ml Essigsäure vom Säulen-Schlauch-System aufgenommen waren, das heißt, als vom ersten auf das zweite Reagenzglas umgestellt wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch der Umschlag des pH-Wertes von 2,5 (Liquor) auf etwa 4,0 (Essigsäure) registriert.
Das weitere Vorgehen erfolgte nach Schema 1.
Die Eluate wurden nach dem Auffangen sofort luftdicht verschlossen in den Kühlschrank gestellt und innerhalb der folgenden zwei Stunden weiterverarbeitet.
Die Säule mußte zwischen den einzelnen Versuchsdurchläufen

gründlich mit bidestilliertem Wasser durchgespült werden. Nach spätestens fünf Versuchsreihen wurde das Sephadex-Gel erneuert.

4.3.2.2. Isolierung von MOPEG, HVA und 5-HIAA aus dem Urin

Im Jahre 1966 bestimmte CONTRACTOR die 5-HIAA spektrofluorimetrisch, nachdem er die Substanz ebenfalls mit Hilfe der Gelfiltration aus dem Urin isoliert hatte. Auch er benutzte Sephadex-Gel und als Eluierungsmittel diente auch ihm NH_4OH.
KORF beschrieb 1969 eine Methode zur Isolierung von 5-HIAA aus dem Urin mit Hilfe eines Harzes. Noch im selben Jahr entwickelte er zusammen mit VALKENBURGH-SIKKEMA ein Verfahren, das sowohl für Liquor als auch für Urin angewandt werden konnte, das aber auch nur für die Bestimmung von 5-HIAA geeignet war.
In Anlehnung an die genannten Methoden und vor allem durch Übertragung des für den Liquor angewandten Verfahrens wurde folgende Methode zur gleichzeitigen Isolierung aller drei Substanzen aus dem Urin entwickelt.
Der frische oder bei Zimmertemperatur aufgetaute Urin wurde bei 3 000 U/min 5 Minuten lang zentrifugiert, 1 ml des Überstandes abpipettiert und mit 3 ml bidestilliertem Wasser verdünnt. 1 ml des Urins genügte für die Bestimmung, da zu erwarten war, daß die Konzentrationen der zu bestimmenden Substanzen sehr viel höher lagen als im Liquor.
Nach der pH-Einstellung zwischen 2 und 3 mit konzentrierter Ameisensäure wurde wie unter Abschnitt 4.3.2.1. beschrieben weiter vorgegangen. Die Höhe der Sephadexsäule betrug jedoch nur 4,5 cm, so daß ein etwas verändertes Eluierungsschema angewandt werden mußte (siehe Schema 2).

Schema 2:

Eluierungsmittel	pH-Wert-Änderung	Eluat
8 ml 0,01 N Essigsäure (pH=4)	Urin - Säure	Eluat 1: 12 ml
2 ml 0,01 N Essigsäure (pH=4)	pH 2,5/pH 4	Fraktion 1: 6 ml Fraktion 2: 6 ml
5 ml H_2O bidest. (pH=6,6)		
5 ml 0,5 M Phosphatpuffer (pH=8,5)	H_2O - Ph.-Puffer	Eluat 2: 10 ml
4 ml 0,5 M Phosphatpuffer (pH=8,5)	pH 6,6/pH 8,5	
4 ml H_2O bidest. (pH=6,6)		
2 ml 0,01 N NH_4OH (pH=9)	H_2O - NH_4OH	Eluat 3: 9 ml
6 ml 0,01 N NH_4OH (pH=9)	pH 6,6/pH 9	Fraktion 1: 6 ml Fraktion 2: 3 ml
20 ml H_2O bidest. (pH=6,6)		

4.4. Fluorimetrische Methode

4.4.1. Herstellung einer fluoreszierenden Verbindung

Das in Eluat 1 enthaltene MOPEG mußte nun in eine fluoreszierende Form gebracht werden.
TAYLOR (1969) oxidierte mit Hilfe von Jod das MOPEG zu einem fluoreszierenden Produkt, wahrscheinlich dem Dimer, konnte aber mit dieser Methode im Rattenhirn kein MOPEG entdecken (KORF et al., 1971).
Bei der hier angewandten Methode nach KORF et al. (1971) diente 0,2-prozentiges Kaliumferricyanid als Oxidationsmittel. Gab man Äthylendiamin dazu, so verband sich dieses mit dem MOPEG zu einer fluoreszierenden Verbindung. Dem Äthylendiamin war noch zur Hälfte ein Gemisch aus neun Teilen 4 N NH_4OH und einem Teil 4 N NH_4Cl zugesetzt, was für optimale Reaktionsbedingungen sorgte (KORF et al., 1971).
Bei fluorimetrischen Bestimmungsmethoden muß eine zusätzliche Fluoreszenz mitberücksichtigt werden, die von unspezifischen Beimengungen und eventuell auch von den zugegebenen Reagenzien hervorgerufen wird und die Messung verfälschen würde. Diese Untergrundfluoreszenz mußte in Form eines Leerwertes erfaßt und vom Fluoreszenzspektrum der Probe abgezogen werden. Um diesen Leerwert zu erhalten, wurde dem Eluat 1-prozentiges Cystein zugesetzt, um die Oxidation und somit die Reaktion zur fluoreszierenden Verbindung zu verhindern.
Als Standardlösung wurde in bidestilliertem Wasser gelöstes reines MOPEG in einer Konzentration von 10 ug/ml für den Liquor bzw. 50 ug/ml für den Urin verwendet. Diese Lösung wurde zur Herstellung eines Standards mit bekanntem MOPEG-Gehalt benötigt.

4.4.2. Verarbeitung von Eluat 1

Materialien:
- Eluat 1
- 3-Methoxy-4-hydroxyphenetyleneglycol-piperazine salt (Calbiochem.)
- bidestilliertes Wasser
- Kaliumferricyanid 0,2 %ig (Merck)
- Cystein 1 %ig (Merck)
- 4N NH_4OH (Merck)
- 4N NH_4Cl (Merck)
- Äthylendiamin puriss. (Fluka)
- Wasserbad mit 70° C

4.4.2.1. Arbeitsvorgang beim Liquor

Die einzelnen Eluate wurden, wie aus Schema 1 ersichtlich ist, in 2 bis 3 Fraktionen aufgefangen, da die Konzentrationen der zu bestimmenden Substanzen, bezogen auf das Gesamtvolumen des jeweiligen Eluats, für eine quantitative fluorimetrische Messung manchmal zu gering und damit die Bestimmung zu ungenau gewesen wäre. Versuche ergaben, daß der größte Teil der zu bestimmenden Substanz oft schon mit den ersten Millilitern des Eluierungsmittels herausgelöst wurde und somit die Fraktion 1 die höchste Konzentration enthielt. Dies liegt auch daran, daß das MOPEG keine besonders starke Affinität zum Sephadex-Gel hat (KORF et al., 1971).
Die beiden Fraktionen von Eluat 1 wurden nach Schema 3 getrennt verarbeitet. Von jeder Fraktion wurde ein Leerwert, eine Probe und ein Standard hergestellt. Der Standard entsprach dem Ansatz für die Probe, enthielt jedoch noch zusätzlich eine bekannte Menge der Reinsubstanz MOPEG.
Die Zubereitung der Ansätze erfolgte im wesentlichen nach der Beschreibung von KORF et al. (1971). Durch eigene Versuche wurde jedoch ermittelt, daß es günstiger ist, statt der angegebenen 0,1 ml Cysteinlösung die doppelte Menge zu

nehmen und die Ansätze sofort nach dem Wasserbad unter fließendem Wasser abzukühlen. Durch diese Veränderungen gelang es , den Leerwert niedriger zu halten als in der von KORF et al. (1971) angewandten Methode.
Da Fraktion 2 nur 5 ml Eluat enthielt, wurden statt 2 ml nur je 1,6 ml pro Ansatz verwendet.
Nach jeder Reagenzienzugabe wurden die Ansätze durch Schütteln der Reagenzgläser gut vermischt.
Bevor man die Ansätze ins Wasserbad stellte, wurden sie mit einer Folie luftdicht verschlossen.
Da Fluoreszenztests besonders empfindlich gegenüber Verunreinigungen sind, mußte darauf geachtet werden, daß saubere Reaktionsgefäße verwendet wurden. Auch die Reagenzien mußten in einwandfreiem Zustand sein.
Das 1-prozentige Cystein mußte jedesmal neu hergestellt werden, da sich im Laufe eines Tages ein unlöslicher Bodensatz von ausgefälltem Cystin entwickelte.
Beim Äthylendiamin war darauf zu achten, daß es farblos war. Sobald es sich gelblich verfärbte, mußte es durch Destillation wieder gereinigt werden, da sonst seine Eigenfluoreszenz bei 460 nm zu hoch wurde und die Messungen beeinträchtigte. Es hat sich auch bewährt, das Äthylendiamin-Reagenz, das aus gleichen Teilen Äthylendiamin und einem Gemisch aus 4 N NH_4Cl und 4 N NH_4OH, im Verhältnis 1 zu 9, bestand, alle zwei bis drei Tage neu herzustellen.
Von der Standardlösung wurde gleich eine größere Menge hergestellt, die in kleinen Portionen bis zum Gebrauch eingefroren wurde. So war gewährleistet, daß die Standardlösung immer genau dieselbe Konzentration an MOPEG enthielt.

4.4.2.2. Arbeitsvorgang beim Urin

Die beiden Fraktionen von Eluat 1 wurden nach Schema 4 getrennt verarbeitet.
Im Prinzip entspricht dieses Vorgehen demjenigen, das für den Liquor angewandt wurde. Man benutzt hier lediglich

Schema 3:

Reagenzien		Leerwert	Probe	Standard
Eluat	ml	2,0(1,6)	2,0(1,6)	2,0(1,6)
MOPEG (10ug/ml)	ml	-	-	0,1
H_2O bidest.	ml	0,1	0,1	-
$K_3[Fe(CN)_6]$, 0,2 %ig	ml	-	0,1	0,1
Cystein, 1 %ig	ml	0,2	-	-
Äthylendiamin-Reagenz	ml	1,0	1,0	1,0
15 min Wasserbad 70° C		+	+	+
Abkühlen		+	+	+
K_3 $Fe(CN)_6$, 0,2 %ig	ml	0,1	-	-
Cystein, 1 %ig	ml	-	0,2	0,2

Schema 4:

Reagenzien		Leerwert	Probe	Standard
Eluat	ml	1,0	1,0	1,0
MOPEG (50ug/ml)	ml	-	-	0,2
H_2O bidest.	ml	0,2	0,2	-
$K_3[Fe(CN)_6]$, 0,2 %ig	ml	-	0,3	0,3
Cystein, 1 %ig	ml	0,3	-	-
Äthylendiamin-Reagenz	ml	1,0	1,0	1,0
15 min Wasserbad 70° C		+	+	+
Abkühlen		+	+	+
K_3 $Fe(CN)_6$, 0,2 %ig	ml	0,3	-	-
Cystein, 1 %ig	ml	-	0,3	0,3

leicht veränderte Mengen der einzelnen Reagenzien. Diese Mengen wurden durch verschiedene Vorversuche selbst ermittelt. Auch die Konzentration des Standards mußte höher gewählt werden als beim Liquor, da der Urin trotz Verdünnung immer noch höhere Konzentrationen an MOPEG enthielt als der Liquor. So wurde eine Standardlösung mit 50 ug MOPEG pro ml Wasser verwendet.

4.4.3. Fluorimetrie

4.4.3.1. Beschreibung des Fluoreszenz-Spektrophotometers

Die Messungen wurden mit einem Fluoreszenz-Spektrophotometer Modell MPF-3 der Firma PERKIN ELMER, USA, durchgeführt. Alle Fluoreszenz-Spektrophotometer bestehen aus denselben wesentlichen Komponenten (UDENFRIEND et al., 1958). Eine Hochdruck-Xenon-Lampe, die ein kontinuierliches Spektrum zwischen ca. 240 und 800 nm ausstrahlt, dient als Quelle für die Anregung der zu messenden Substanz. Zwei Monochromatoren, die im rechten Winkel zueinander stehen, werden benötigt. Der erste isoliert das Licht der Wellenlänge, bei der eine maximale Anregung der Substanz erreicht wird. Dieses Licht fällt durch die nachgeschaltete Küvette und regt die darin enthaltene Verbindung zur Fluoreszenz an. Das von dieser Verbindung ausgesandte Fluoreszenzspektrum wird von dem zweiten Monochromator analysiert und von einem angeschlossenen Schreiber registriert.
Bei den Messungen wurde eine Spaltbreite von 8 mm eingestellt. Das Gerät mußte mindestens 20 Minuten vor Meßbeginn eingeschaltet werden, damit es seine Betriebstemperatur erreichte. Für die Messungen wurden Küvetten aus Quarzglas SUPRASIL^{R} der Marke HELLMA mit einer Schichttiefe von 10 mm benutzt.

4.4.3.2. Ermittlung des Anregungs- und Fluoreszenzspektrums

Da der Typ des hier benutzten Fluoreszenz-Spektrophotometers nicht demjenigen von KORF et al. (1971) entsprach, mußten die angegebenen Anregungs- und Fluoreszenzmaxima überprüft werden.
Es wurde ein Anregungs- und ein Fluoreszenzspektrum für die Reinsubstanz MOPEG geschrieben. Der Ansatz wurde wie in Schema 3 für den Standard beschrieben durchgeführt, jedoch wurde statt des Eluats 2 ml bidestilliertes Wasser genommen. Zur Ermittlung des Anregungsspektrums wurde der Fluoreszenzmonochromator auf das von KORF et al. (1971) angegebene Fluoreszenzmaximum von 500 nm eingestellt und das Anregungsspektrum aufgezeichnet. Es ergab sich ein Anregungsmaximum bei 400 nm, das mit dem von KORF et al. (1971) angegebenen übereinstimmt.
Danach wurde das Fluoreszenzspektrum aufgezeichnet, indem der Anregungsmonochromator auf den vorher ermittelten Wert eingestellt wurde. Die Maximalfluoreszenz wurde bei 480 nm erreicht und nicht wie angegeben bei 500 nm. Diese Abweichung von 20 nm gegenüber dem von KORF et al. (1971) angegebenen Wert ist wahrscheinlich auf das Gerät zurückzuführen.

4.4.3.3. Messung

Alle Ansätze wurden möglichst sofort nach Fertigstellung fluorimetrisch gemessen, da die fluoreszierende Verbindung instabil war.
Bei dem hier benutzten Perkin-Elmer-Fluoreszenz-Photospektrometer wurde also eine Anregungswellenlänge von 400 nm eingestellt und die Fluoreszenz bei 480 nm abgelesen.
Die Kurven des Fluoreszenzspektrums von Leerwert, Probe und Standard wurden mit einem mit dem Fluoreszenz-Spektrophotometer gekoppelten Rekorder automatisch aufgezeichnet. Die erhaltenen Kurven sind in Abbildung 4, 5 und 6 dargestellt.

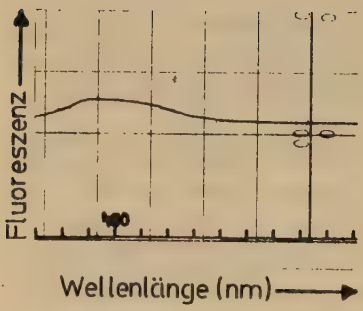


Abb.4
Fluoreszenzspektrum des Leerwertes.

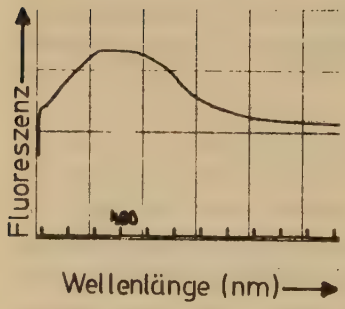


Abb.5
Fluoreszenzspektrum der Probe.

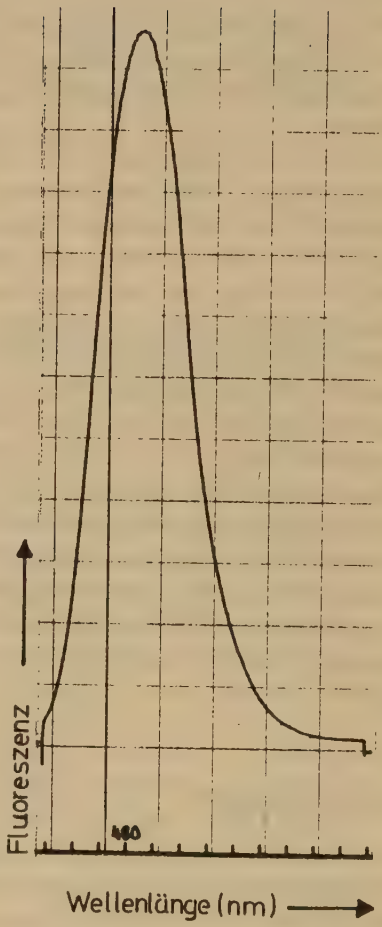


Abb.6
Fluoreszenzspektrum des Standards.

4.5. Auswertung

4.5.1. Linearitätsbedingung

Zur quantitativen Bestimmung der in der Probe enthaltenen Menge der fluoreszierenden Verbindung und somit des MOPEG wurde die Höhe des Maximalausschlages bei 480 nm abgemessen und die erhaltenen Werte von Leerwert, Probe und Standard zueinander in Beziehung gebracht.
Um diese Art der Auswertung anwenden zu können, muß vorausgesetzt werden, daß die Beziehung zwischen der gemessenen Maximalfluoreszenz und der Menge an MOPEG pro Ansatz linear ist. Das heißt also, daß die Höhe des Ausschlages der MOPEG-Konzentration proportional sein muß.
Schon KORF et al. (1971) haben bei ihrer Methode eine Linearität nachgewiesen. Es bestand bei Konzentrationen von 0,005 bis 0,1 ug MOPEG pro ml der Probe eine lineare Beziehung zwischen Fluoreszenz und Konzentration.
Da die Methode jedoch leicht modifiziert wurde, war es angebracht, die Linearität noch einmal zu kontrollieren. Dazu wurde folgende Verdünnungsreihe aufgestellt:

Reagenzglas	Menge an MOPEG, in je 2 ml H_2O bidest. gelöst
A	0,1 ug
B	1,0 ug
C	5,0 ug
D	10,0 ug

Der Inhalt eines jeden Reagenzglases wurde nun genauso wie die 2 ml Eluat für die Probe entsprechend Schema 3 verarbeitet. Die Messung der Ansätze erfolgte bei einer Anregung von 400 nm und einer Fluoreszenz bei 480 nm.
Es ergaben sich folgende Werte:

Konzentration (ug/2ml):	0,1	1,0	5,0	10,0
Ausschlag bei 480 nm (cm):	6,3	7,3	12,8	19,6

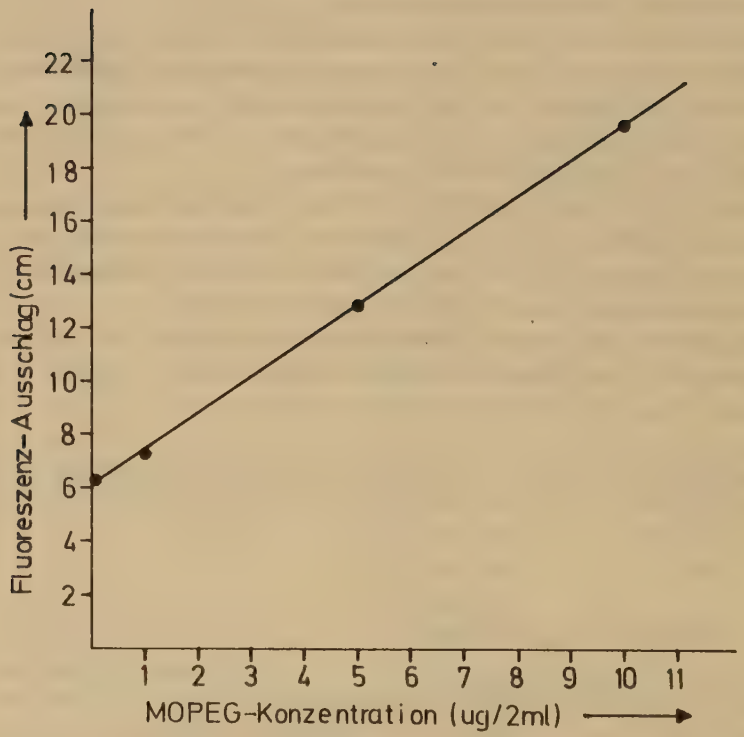


Abb.7
Linearitätsnachweis zwischen MOPEG-Konzentration und Fluoreszenz.

Wie aus Abbildung 7 ersichtlich ist, lassen sich die einzelnen Meßpunkte zu einer Geraden vereinigen. Das heißt also, daß auch bei der modifizierten Methode die geforderte Linearität zwischen Fluoreszenz und MOPEG-Konzentration gegeben ist.

4.5.2. Berechnung

Die folgenden in Klammern angegebenen Zahlen beziehen sich auf die Auswertung der Urinwerte.
Durch Differenzenbildung der gemessenen Maximalausschläge von Standard und Probe einerseits, sowie Probe und Leerwert andrerseits erhält man die Strecke a bzw. b (siehe Abbildung 8), wobei a der dem Standard zugegebenen Menge an MOPEG, b der gesuchten Menge x pro 2 ml oder 1,6 ml (1 ml) der gemessenen Fraktion entspricht. Aufgrund der Linearität zwischen Maximalfluoreszenz und MOPEG-Konzentration verhält sich a zu b wie 1 (5) zu x. Aus dieser Beziehung läßt sich die gesuchte Menge x pro ml der Fraktion berechnen. Durch Multiplikation von x/ml mit dem gesamten Volumen der Fraktion erhält man die Menge an MOPEG pro Gesamtfraktion. Das bedeutet, daß das Volumen der einzelnen Fraktionen jedesmal genau abgemessen und protokolliert werden mußte.
Durch Addition der in den beiden Fraktionen enthaltenen Substanzmengen ergibt sich die im Gesamteluat enthaltene Menge an MOPEG. Dieser Betrag muß nun noch durch die verwendeten ml an Liquor geteilt werden, um die MOPEG-Menge pro ml Liquor zu erhalten. Beim Urin entfällt diese Division, da ja immer 1 ml Urin verwendet wurde.

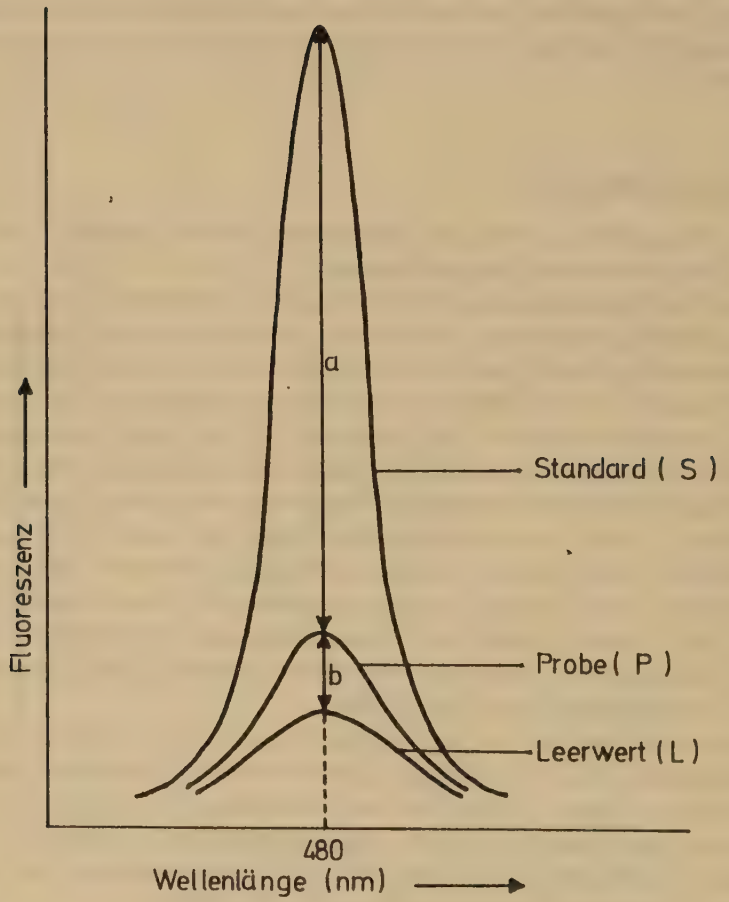


Abb.8

Darstellung zur Berechnung der in der Probe enthaltenen Menge an MOPEG.

a = S - P = 1 ug (5 ug) MOPEG

b = P - L = x ug MOPEG

a : b = 1 (5) : x

$x = \frac{b}{a}$ (mal 5)

Die Angaben in Klammern beziehen sich auf die Urinwerte.

4.6. Statistische Methoden

Bei der Anwendung von statistischen Testverfahren, wie zum Beispiel dem t-Test, muß vorausgesetzt werden, daß die Beobachtungen oder Meßwerte normalverteilt sind.
Bei den in dieser Arbeit gewonnenen Werte liegt jedoch keine Normalverteilung vor, wie aus den Abbildungen in Abschnitt 5. ersichtlich ist.
Bei den meisten untersuchten Parametern ist auch die Anzahl der Patienten zu klein, um eine signifikante statistische Aussage machen zu können.
Aus diesen Gründen wurde hier auf die Anwendung statistischer Testverfahren verzichtet, und es wird darauf hingewiesen, daß die vorliegende Arbeit als Pilotstudie anzusehen ist, die vielleicht wegweisend ist für weiterführende Untersuchungen.
Bei der Darstellung der Ergebnisse beschränkte man sich also auf die beschreibende Statistik, das heißt auf Berechnung von arithmetischen Mittelwerten mit Standardabweichung und auf graphische Darstellungen, zum Beispiel von Häufigkeitsverteilungen.

5. ERGEBNISSE

5.1. Tabellarische Darstellung der Meßergebnisse

Eine genaue Auflistung der Meßergebnisse sowohl vom Liquor als auch vom Urin mitsamt der Patientendaten ist in den Tabellen 1 und 2 enthalten. Wegen der besseren Übersicht wurde gleich in die Gruppe der Schädel-Hirn-Verletzten und in die Kontrollgruppe unterteilt.
Die Durchnummerierung der Patienten erfolgte nach der zeitlichen Reihenfolge der Abnahme von Liquor und Urin. Sie umfaßt sowohl Schädel-Hirn-Verletzte als auch die Patienten der Kontrollgruppe. Den Untersuchern war während des Ablaufes des experimentellen Teils dieser Arbeit nur die Nummer, nicht aber die Anamnese oder die Zugehörigkeit zu einer der beiden Patientengruppen bekannt. Der punktierende Arzt dagegen bekam während dieser Zeit noch keine Mitteilungen über die Meßergebnisse vermittelt. Dieses Vorgehen entspricht etwa dem eines Doppelblindversuches und wurde mit der Absicht, psychologische Komponenten auszuschalten, durchgeführt.
Die Klassifizierung der Bewußtseinsstörung in verschiedene Schweregrade erfolgte nach den in Abschnitt 2.3. aufgeführten Kriterien.
Bei vier Patienten konnten entweder die Meßwerte vom Liquor oder vom Urin nicht verwendet werden, da sie durch unkorrigierbare technische Pannen bei der Bestimmung verfälscht wurden.

Tabelle 1

KONTROLLGRUPPE (n=14)

Patient Nr.	Geschlecht weibl.(w) männl.(m)	Alter (Jahre)	MOPEG-Konzentration im Liquor (ug/ml)	im Urin (ug/ml)
7	m	39	0,0515	36,4286
8	m	40	0,0888	-
9	m	41	0,0807	5,1280
11	m	52	0,1100	50,0872
13	m	49	0,0462	14,3977
16	m	45	0,0652	10,2696
17	m	46	-	15,8824
18	w	33	0,0401	12,7210
21	m	59	0,1069	5,6923
22	m	59	0,1442	11,1114
23	m	29	0,0789	8,4597
25	m	45	0,0725	10,9108
28	w	58	0,0882	27,9699
30	m	20	0,1265	10,7259

Tabelle 2

SCHÄDEL-HIRN-VERLETZTE (n=16)

Patient Nr.	Geschlecht weibl.(w) männl.(m)	Alter (Jahre)	Bewußtseinsstörung Schweregrad	seit (Tage)	Fortecortin® ja (+) nein (-)	MOPEG-Konzentration im Liquor (ug/ml)	im Urin (ug/ml)
1	m	20	III/2	10	+	0,0563	49,4183
2	w	45	III/1	13	-	0,1425	18,9080
3	m	24	II	1	-	0,0493	-
4	m	41	III/1	1	+	0,0971	1,3655
5	m	14	III/2	8	+	0,7564	13,3448
6	m	18	III/4	5	-	0,0919	81,4875
10	m	24	II	3	+	0,4399	12,1489
12	m	19	III/3	15	-	0,0143	14,2220
14	m	35	III/3	3	+	0,1051	1,9215
15	m	21	III/3	14	+	0,7526	-
19	m	35	II	12	-	0,2554	39,2151
20	m	19	III/2	1	+	0,1125	71,5815
24	m	12	II	3	-	0,1065	5,8090
26	m	18	II	3	-	0,1484	7,9284
27	m	62	II	2	+	0,1419	5,3871
29	m	48	III/1	14	+	0,2257	13,4470

5.2. MOPEG-Konzentrationen bei der Kontrollgruppe und bei Schädel-Hirn-Verletzten

5.2.1. Liquorwerte

Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Konzentrationsbereiche von MOPEG im Liquor der Kontrollgruppe bietet Abbildung 9. Die einzelnen Werte liegen alle innerhalb des relativ eng begrenzten Bereiches von 0,025 bis 0,150 ug/ml, wobei die Anzahl der Werte zur Mitte hin zunimmt. Dies entspricht dem Bild einer Normalverteilung, wie sie hier vorzuliegen scheint.
Der Mittelwert der gesamten Gruppe von 13 Patienten liegt bei 0,0846 ug/ml. Die Standardabweichung beträgt 0,0311 ug/ml.
Im Vergleich zur Kontrollgruppe bietet die Häufigkeitsverteilung der Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten ein ganz anderes Bild (siehe Abbildung 10).
Es fällt auf, daß die Werte stark streuen, und daß beide Extreme, nämlich sehr niedrige und sehr hohe Werte, vertreten sind. Eine Häufung der Werte findet sich im Bereich von 0,075 bis 0,150 ug/ml.
Der Mittelwert von 0,2185 ug/ml liegt aufgrund einiger extrem hoher Werte oberhalb dieses Bereiches und ist im Vergleich zur Kontrollgruppe um über das 2,5-fache höher.
Ein Hinweis für die starke Streuung der Werte ist auch die relativ große Standardabweichung von 0,2318 ug/ml.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß nach einem Schädel-Hirn-Trauma die Mehrzahl der Werte oberhalb der mittleren Konzentration von MOPEG bei der Kontrollgruppe liegt, daß sie aber auch viel weiter streuen und keine Normalverteilung erkennen lassen.

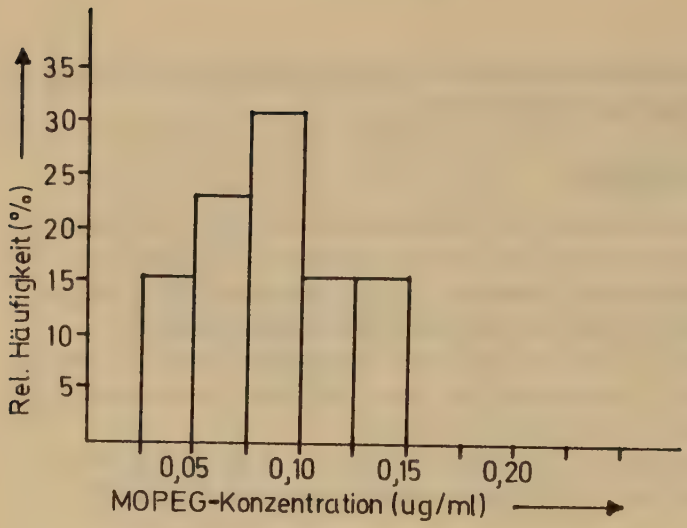


Abb.9
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor der Kontrollgruppe.

Tabelle 3
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor der Kontrollgruppe.
Anzahl der Patienten: n = 13
Mittlere MOPEG-Konzentration: $\bar{x}$ = 0,0646 ug/ml
Standardabweichung vom Mittelwert: s = 0,0311 ug/ml

MOPEG-Konzentration (ug/ml)	Patientenanzahl n	in %	Mittelwert $\bar{x}$ (ug/ml)	Standardabw. s (ug/ml)
0 - 0,0250	-	-	-	-
0,0251 - 0,0500	2	15,38	0,0432	0,0043
0,0501 - 0,0750	3	23,08	0,0631	0,0107
0,0751 - 0,1000	4	30,77	0,0841	0,0051
0,1001 - 0,1250	2	15,38	0,1085	0,0022
0,1251 - 0,1500	2	15,38	0,1354	0,0125

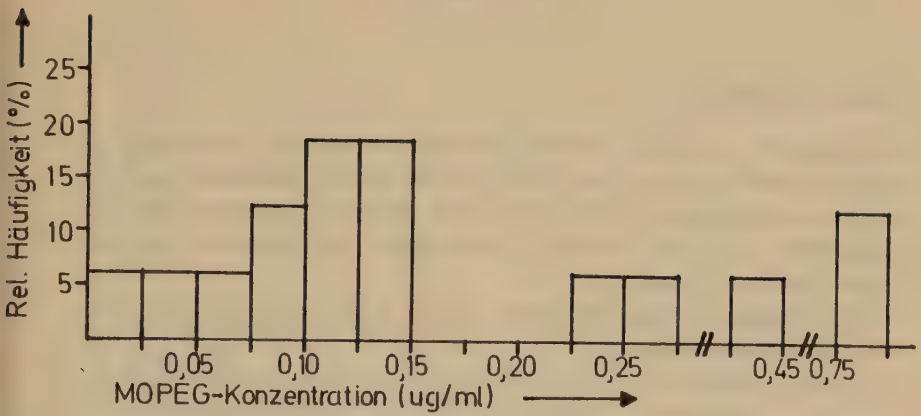


Abb.10
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Veletzten.

Tabelle 4
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten.
n = 16
$\bar{x}$ = 0,2185 ug/ml
s = 0,2318 ug/ml

MOPEG-Konz.(ug/ml)	n	%	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
0 - 0,0250	1	6,25	0,0143	-
0,0251 - 0,0500	1	6,25	0,0493	-
0,0501 - 0,0750	1	6,25	0,0563	-
0,0751 - 0,1000	2	12,50	0,0945	0,0037
0,1001 - 0,1250	3	18,75	0,1080	0,0039
0,1251 - 0,1500	3	18,75	0,1443	0,0036
•••				
0,2251 - 0,2500	1	6,25	0,2257	-
0,2501 - 0,2750	1	6,25	0,2554	-
•••				
0,4251 - 0,4500	1	6,25	0,4399	-
•••				
0,7501 - 0,7750	2	12,50	0,7545	0,0027

5.2.2. Urinwerte

Abbildung 11 zeigt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Konzentrationen von MOPEG im Urin von 13 Patienten der Kontrollgruppe. Eine eindeutige Häufung der Werte ist im Bereich von 5 bis 15 ug/ml erkennbar, nur einzelne Werte liegen oberhalb davon.
Der Mittelwert beträgt 16,9065 ug/ml, die Standardabweichung 13,2820 ug/ml.
Die Verteilung der Urinwerte bei Schädel-Hirn-Verletzten, wie sie in Abbildung 12 dargestellt ist, zeigt gegenüber der Kontrollgruppe eine noch stärkere Streuung der Werte. Die Mehrzahl der Werte liegt jedoch auch im unteren Bereich. Der Mittelwert beträgt 24,0132 ug/ml und ist damit deutlich höher als bei der Kontrollgruppe. Die Standardabweichung ist mit 26,1191 ug/ml relativ groß und spricht auch für eine starke Streuung.

Im wesentlichen läßt sich sagen, daß die MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten in der Mehrzahl im Normalbereich liegen, daß aber auch vereinzelt extrem hohe oder niedrige Werte vorkommen.

5.3. Einfluß des Alters auf die MOPEG-Konzentration

5.3.1. Liquorwerte

Wie Abbildung 13 zeigt, scheinen die MOPEG-Konzentrationen im Liquor der Kontrollgruppe mit steigendem Alter zunächst abzunehmen, um dann ab Anfang des vierten Dezeniums wieder zuzunehmen. Eine eindeutige Aussage läßt sich jedoch nicht machen, da erstens für die jüngeren Altersgruppen zu wenig Werte zur Verfügung stehen, und zweitens der Anstieg der Werte im höheren Alter nicht sehr ausgeprägt ist.
Abbildung 14 zeigt die Beziehung zwischen Alter und MOPEG-Konzentration im Liquor bei der Gruppe von Schädel-Hirn-Verletzten. Man sieht hier einen fast umgekehrten Verlauf

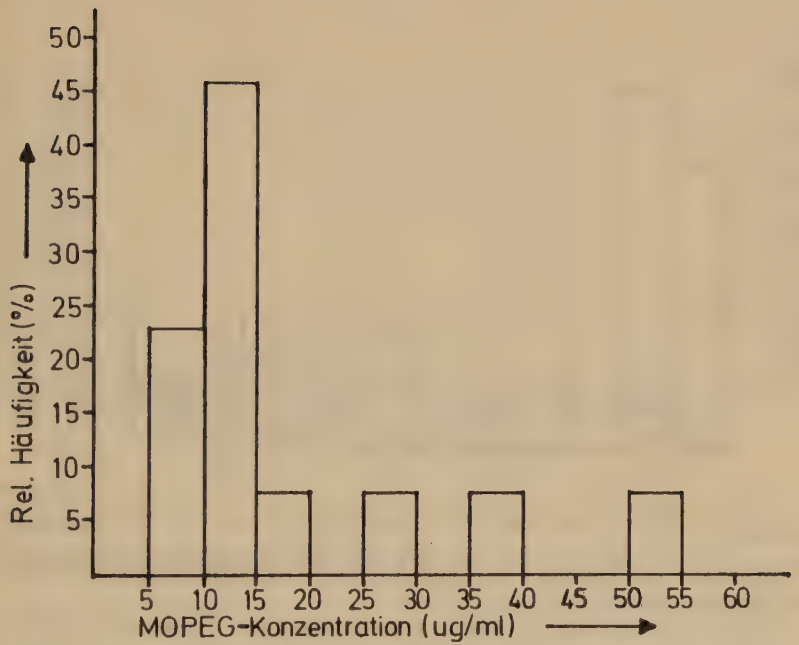


Abb.11
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin der Kontrollgruppe.

Tabelle 5
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin der Kontrollgruppe.
n = 13
$\bar{x}$ = 16,9065 ug/ml
s = 13,2820 ug/ml

MOPEG-Konz.(ug/ml)	n	%	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
0 - 5,0000	-	-	-	-
5,0001 - 10,0000	3	23,08	6,4267	1,7831
10,0001 - 15,0000	6	46,15	11,6894	1,5674
15,0001 - 20,0000	1	7,69	15,8824	-
...				
25,0001 - 30,0000	1	7,69	27,9699	-
...				
35,0001 - 40,0000	1	7,69	36,4286	-
...				
50,0001 - 55,0000	1	7,69	50,0872	-

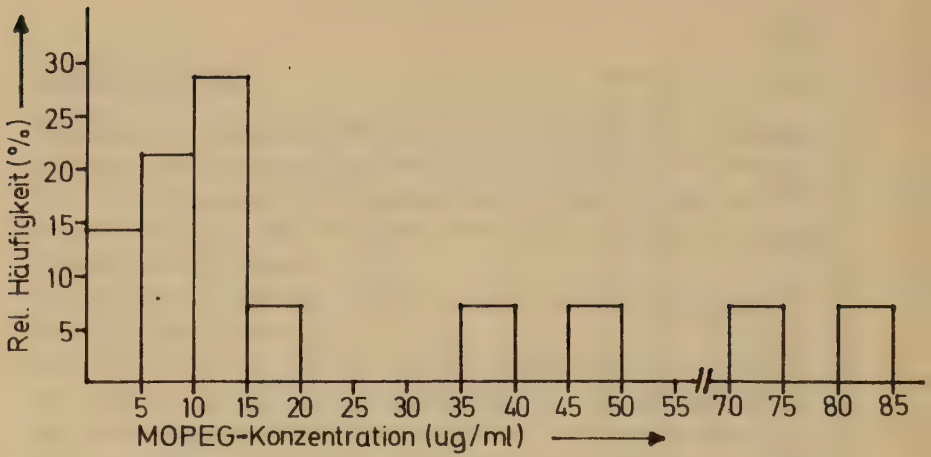


Abb.12
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten.

Tabelle 6
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten.
n = 14
$\bar{x}$ = 24,0132 ug/ml
s = 26,1191 ug/ml

MOPEG-Konz.(ug/ml)	n	%	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
0 - 5,0000	2	14,29	1,6435	0,3932
5,0001 - 10,0000	3	21,43	6,3748	1,3619
10,0001 - 15,0000	4	28,57	13,2907	0,8560
15,0001 - 20,0000	1	7,14	18,9080	-
•••				
35,0001 - 40,0000	1	7,14	39,2151	-
•••				
45,0001 - 50,0000	1	7,14	49,4183	-
•••				
70,0001 - 75,0000	1	7,14	71,5815	-
•••				
80,0001 - 85,0000	1	7,14	81,4875	-

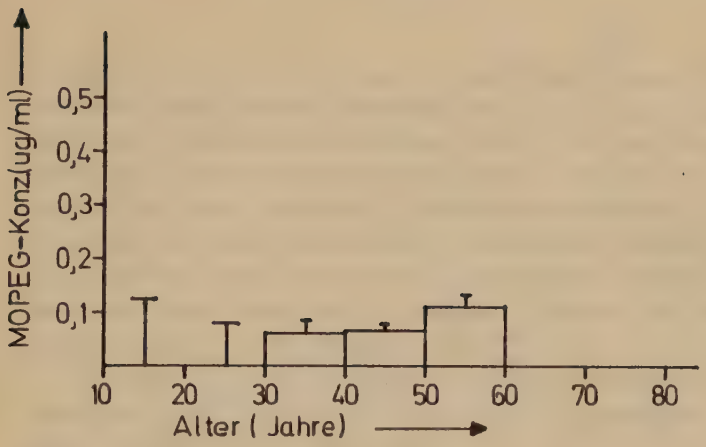


Abb.13
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Liquor der Kontrollgruppe bei verschiedenen Altersklassen.

Tabelle 7
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor der Kontrollgruppe in Altersklassen.

Alter (Jahre)	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
11 - 20	1	0,1265	-
21 - 30	1	0,0789	-
31 - 40	3	0,0601	0,0255
41 - 50	4	0,0662	0,0147
51 - 60	4	0,1123	0,0233

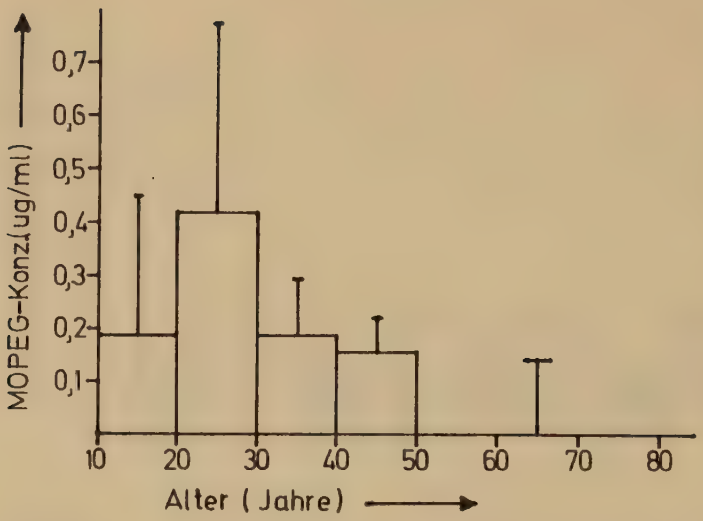


Abb.14
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten bei verschiedenen Altersklassen.

Tabelle 8
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten in Altersklassen.

Alter (Jahre)	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
11 - 20	7	0,1838	0,2561
21 - 30	3	0,4139	0,3524
31 - 40	2	0,1803	0,1063
41 - 50	3	0,1551	0,0652
51 - 60	-	-	-
61 - 70	1	0,1419	-

als bei der Kontrollgruppe. Die höchsten Konzentrationen von MOPEG sind in der Altersgruppe von 21 bis 30 Jahren anzutreffen. Darunter und darüber fallen die Konzentrationen wieder ab. Jedoch darf nicht übersehen werden, daß besonders in den zwei untersten Altersgruppen die Werte besonders stark streuen, was an den hohen Standardabweichungen zu sehen ist. Also kommen hier sowohl sehr hohe als auch sehr niedrige Werte vor, so daß der dargestellte Mittelwert praktisch nicht viel aussagt.

Insgesamt läßt sich sagen, daß keine besondere Altersverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten festzustellen ist.

5.3.2. Urinwerte

Aus Abbildung 15 ist keine typische Altersverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin der Kontrollgruppe erkennbar. Es fällt jedoch auf, daß hier die Werte innerhalb einer Altersgruppe stärkeren Schwankungen unterlegen sind als beim Liquor, was an den großen Standardabweichungen zu erkennen ist. In den unteren Altersgruppen kann man wiederum wegen der geringen Anzahl von Patienten praktisch keine Aussage machen.
In Abbildung 16, wo die Altersverteilung der Urinkonzentrationen von MOPEG bei Schädel-Hirn-Verletzten dargestellt ist, sieht man mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Konzentrationen. Auch hier findet man wie beim Liquor in den unteren Altersstufen eine relativ große Streuung der Werte. In den Altersklassen von 31 bis 40 und von 41 bis 50 Jahren sind die MOPEG-Konzentrationen nahezu identisch mit denen der Kontrollgruppe. In der Altersgruppe von 11 bis 20 Jahren scheinen jedoch wesentlich höhere Werte vorzuliegen als bei der Kontrollgruppe, sofern hier wegen der geringen Anzahl von Kontrollpatienten überhaupt ein Vergleich möglich ist.

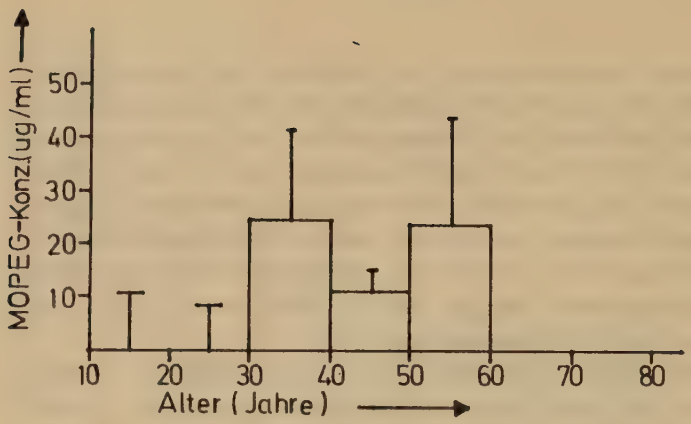


Abb.15
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Urin der Kontrollgruppe bei verschiedenen Altersklassen.

Tabelle 9
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin der Kontrollgruppe in Altersklassen.

Alter (Jahre)	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
11 - 20	1	10,7259	-
21 - 30	1	8,4597	-
31 - 40	2	24,5748	16,7638
41 - 50	5	11,3177	4,1803
51 - 60	4	23,7152	19,9772

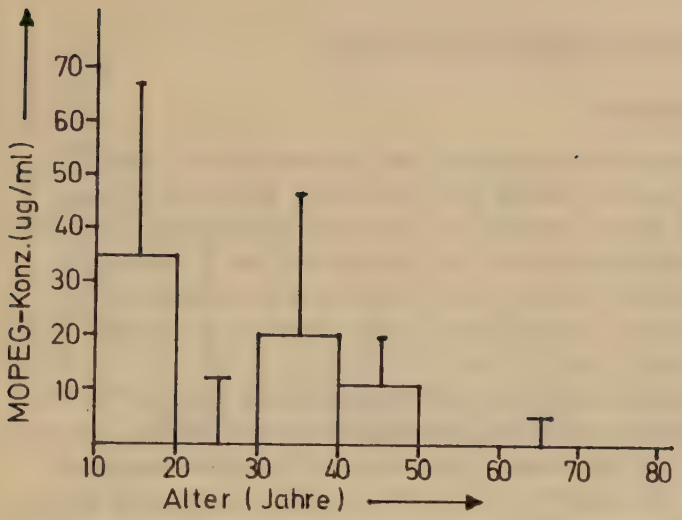


Abb.16
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten bei verschiedenen Altersklassen.

Tabelle 10
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten in Altersklassen.

Alter (Jahre)	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
11 - 20	7	34,8274	32,1264
21 - 30	1	12,1489	-
31 - 40	2	20,5683	26,3706
41 - 50	3	11,2402	8,9770
51 - 60	-	-	-
61 - 70	1	5,3871	-

5.4. Einfluß der Fortecortin^{R}-Therapie

5.4.1. Liquorwerte

Vergleicht man die Mittelwerte der Patienten mit Fortecortin^{R}-Behandlung mit denen ohne diese, so sieht man unter Fortecortin^{R} einen Anstieg auf über das Zweifache. Ohne Fortecortin^{R}-Therapie beträgt der Mittelwert von 7 Schädel-Hirn-Verletzten 0,1155 $\pm$ 0,0782 ug/ml. Mit Fortecortin^{R}-Therapie beträgt der Mittelwert von 9 Patienten 0,2968 $\pm$ 0,2822 ug/ml.
Vergleicht man nun die Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen der beiden Patientengruppen miteinander (siehe Abb.17 und 18), so erkennt man, daß die Häufigkeitsgipfel praktisch im selben Konzentrationsbereich liegen, daß aber bei den mit Fortecortin^{R} therapierten Patienten vermehrt hohe Extremwerte auftreten, bei den Patienten ohne Fortecortin^{R}-Therapie dagegen nicht.

5.4.2. Urinwerte

Bei den MOPEG-Konzentrationen im Urin scheint beim Vergleich der Mittelwerte eher eine Abnahme unter Fortecortin^{R}-Therapie vorzuliegen. Der Mittelwert von 6 Patienten ohne Fortecortin^{R}-Therapie beträgt 27,9283 $\pm$ 28,8252 ug/ml. Der Mittelwert von 8 Patienten mit Fortecortin^{R}-Therapie beträgt dagegen nur 21,0768 $\pm$ 25,5043 ug/ml.
Vergleicht man jedoch die beiden Abbildungen der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Konzentrationen von MOPEG bei der Kontrollgruppe und bei der Gruppe von Schädel-Hirn-Verletzten miteinander (siehe Abb.19 und 20), so läßt sich zwischen den beiden praktisch kein Unterschied feststellen. Die Fortecortin^{R}-Therapie scheint also keinen Einfluß auf die MOPEG-Konzentration im Urin auszuüben.

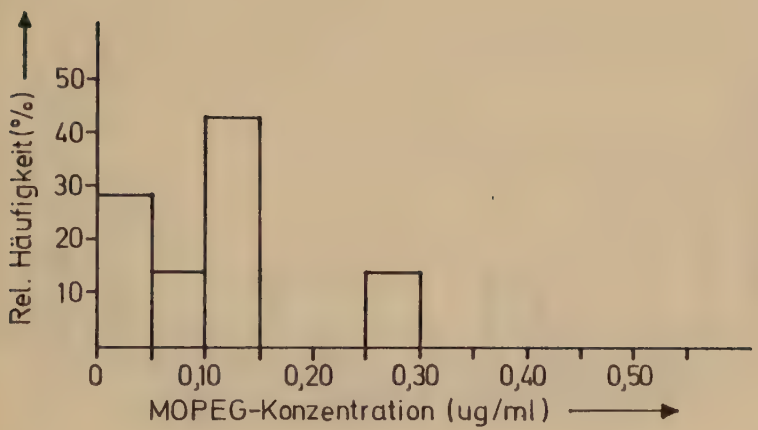


Abb.17
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten ohne Fortecortin^{R}-Therapie.

Tabelle 11
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten ohne Fortecortin^{R}-Therapie.
n = 7
$\bar{x}$ = 0,1155 ug/ml
s = 0,0782 ug/ml

MOPEG-Konz.(ug/ml)	n	%	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
0 - 0,0500	2	28,57	0,0318	0,0247
0,0501 - 0,1000	1	14,29	0,0919	-
0,1001 - 0,1500	3	42,86	0,1325	0,0227
...				
0,2501 - 0,3000	1	14,29	0,2554	-

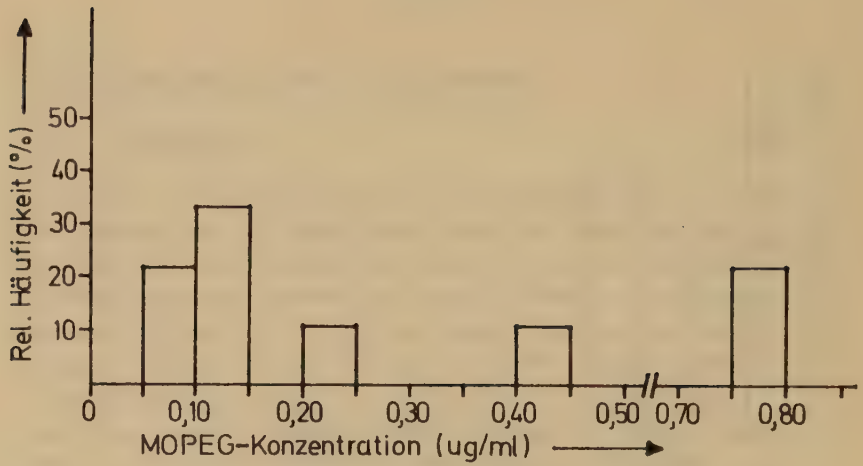


Abb.18
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten mit Fortecortin^{R}-Therapie.

Tabelle 12
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten mit Fortecortin^{R}-Therapie.
n = 9
$\bar{x}$ = 0,2986 ug/ml
s = 0,2822 ug/ml

MOPEG-Konz.(ug/ml)	n	%	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
0 - 0,0500	-	-	-	-
0,0501 - 0,1000	2	22,22	0,0767	0,0288
0,1001 - 0,1500	3	33,33	0,1198	0,0195
...				
0,2001 - 0,2500	1	11,11	0,2257	-
...				
0,4001 - 0,4500	1	11,11	0,4399	-
...				
0,7501 - 0,8000	2	22,22	0,7545	0,0027

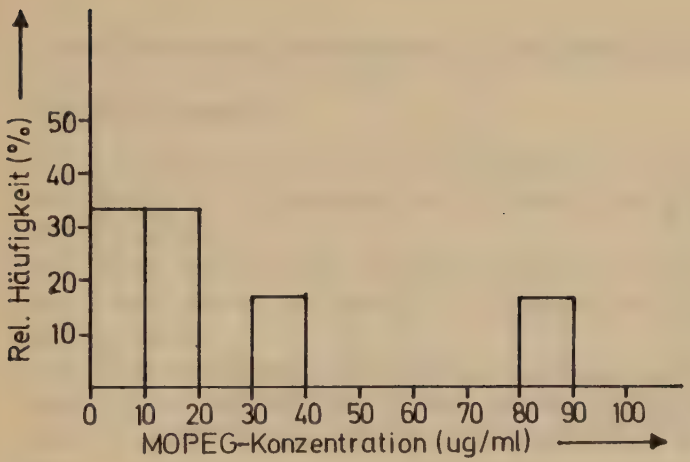


Abb.19
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten ohne Fortecortin^{R}-Therapie.

Tabelle 13
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten ohne Fortecortin^{R}-Therapie.
n = 6
$\bar{x}$ = 27,9283 ug/ml
s = 28,8252 ug/ml

MOPEG-Konz.(ug/ml)	n	%	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
0 - 10,0000	2	33,33	6,8687	1,4986
10,0001 - 20,0000	2	33,33	16,5650	3,3135
•••				
30,0001 - 40,0000	1	16,67	39,2151	-
•••				
80,0001 - 90,0000	1	16,67	81,4875	-

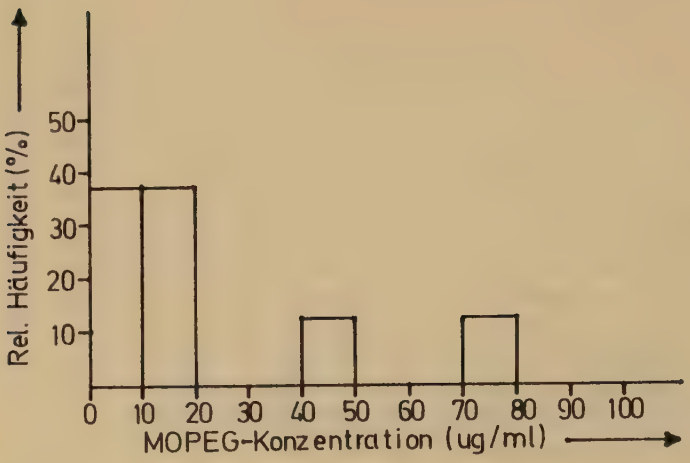


Abb.20
Häufigkeitsverteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten mit Fortecortin^{R}-Therapie.

Tabelle 14
Klasseneinteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten mit Fortecortin^{R}-Therapie.
n = 8
$\bar{x}$ = 21,0768 ug/ml
s = 25,5043 ug/ml

MOPEG-Konz.(ug/ml)	n	%	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
0 - 10,0000	3	37,50	2,8914	2,1792
10,0001 - 20,0000	3	37,50	12,9802	0,7218
...				
40,0001 - 50,0000	1	12,50	49,4183	-
...				
70,0001 - 80,0000	1	12,50	71,5815	-

5.5. Einfluß des Schweregrades der Bewußtseinsstörung

5.5.1. Liquorwerte

Bei Schweregrad II der Bewußtseinsstörung ergab sich aus den Werten von 6 Patienten ein Mittelwert von 0,1902 ± 0,1397 ug/ml.
Bei Schweregrad III der Bewußtseinsstörung ergab sich aus den Werten von 10 Patienten ein Mittelwert von 0,2354 ± 0,2790 ug/ml.
Das heißt also, daß bei höherem Schweregrad auch die Konzentrationen von MOPEG im Liquor im Durchschnitt höher liegen, jedoch auch einer stärkeren Streubreite unterlegen sind, was an der hohen Standardabweichung zu erkennen ist.
Eine weitere Untergliederung von Schweregrad III in III/1, III/2, III/3 und III/4, wie sie in Abbildung 21 dargestellt ist, zeigt, daß die mittlere Konzentration von MOPEG eigentlich erst ab Grad III/2 deutlich erhöht ist, daß die Einzelwerte aber auch sehr stark streuen.
Vergleicht man nun noch die Mittelwerte der einzelnen Schweregrade mit dem Mittelwert der MOPEG-Konzentrationen im Liquor der Kontrollgruppe, so läßt sich feststellen, daß jeder einzelne Mittelwert über dem der Kontrollgruppe liegt. Das weist also darauf hin, daß bei jeglicher Bewußtseinsstörung die MOPEG-Konzentration im Liquor im Sinne einer Erhöhung derselben beeinflußt wird.

5.5.2. Urinwerte

Bei Schweregrad II der Bewußtseinsstörung ergab sich aus den Werten von 5 Patienten ein Mittelwert von 14,0977 ± 14,2944 ug/ml.
Bei Schweregrad III der Bewußtseinsstörung ergab sich aus den Werten von 9 Patienten eine mittlere Konzentration von 29,5218 ± 30,1801 ug/ml.
Auch hier scheint in noch ausgeprägterem Maße bei höherem

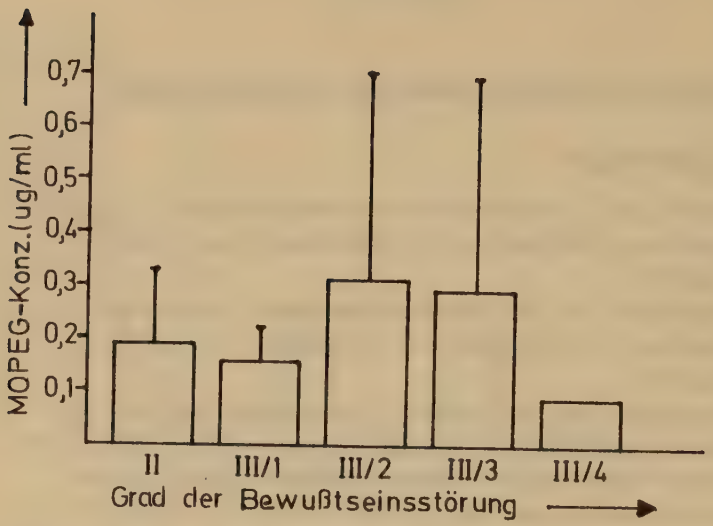


Abb.21
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten bei verschiedenen Schweregraden der Bewußtseinsstörung.

Tabelle 15
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten in verschiedene Schweregrade der Bewußtseinsstörung.

Schweregrad der Bewußtseinsstör.	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
II	6	0,1902	0,1397
III/1	3	0,1551	0,0652
III/2	3	0,3084	0,3890
III/3	3	0,2907	0,4026
III/4	1	0,0919	-

Schweregrad eine höhere Konzentration vorzuliegen.
Bei weiterer Untergliederung des Schweregrades III, wie sie in Abbildung 22 dargestellt ist, fällt auf, daß auch hier, genau wie beim Liquor, die Konzentrationen erst ab Grad III/2 deutlich ansteigen, bei Grad III/3 aber schon wieder in niedrigeren Bereichen liegen. Über Grad III/4 ist praktisch keine Aussage möglich, da nur ein Wert vorliegt.
Im Vergleich zum Mittelwert der Kontrollgruppe liegt nur Schweregrad III/2 oberhalb des Normalbereiches von 16,9065 ± 13,2820 ug/ml. Die Bewußtseinsstörung zeigt sich im Urin also nur bei Schweregrad III/2 in einer deutlichen Erhöhung der MOPEG-Konzentration.

5.6. Einfluß der Dauer der Bewußtseinsstörung

5.6.1. Liquorwerte

Abbildung 23 zeigt die mittleren MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten bei verschieden langer Dauer der Bewußtseinsstörung. Wie man sieht, läßt sich kein eindeutiger Zusammenhang feststellen, sondern es kommen unabhängig von der Dauer der Bewußtlosigkeit zu jedem Zeitpunkt nach dem Schädel-Hirn-Trauma sowohl hohe als auch niedrige Werte vor. Für die große Streubreite sprechen auch die hohen Standardabweichungen.
Die scheinbare Erhöhung der Konzentrationen ab einer Dauer von 13 Tagen kommt durch die Beteiligung eines extrem hohen Wertes am Mittelwert dieser Klasse zustande. Läßt man diesen unberücksichtigt, so liegt auch hier der Mittelwert im Bereich von 0,1 bis 0,2 ug/ml.

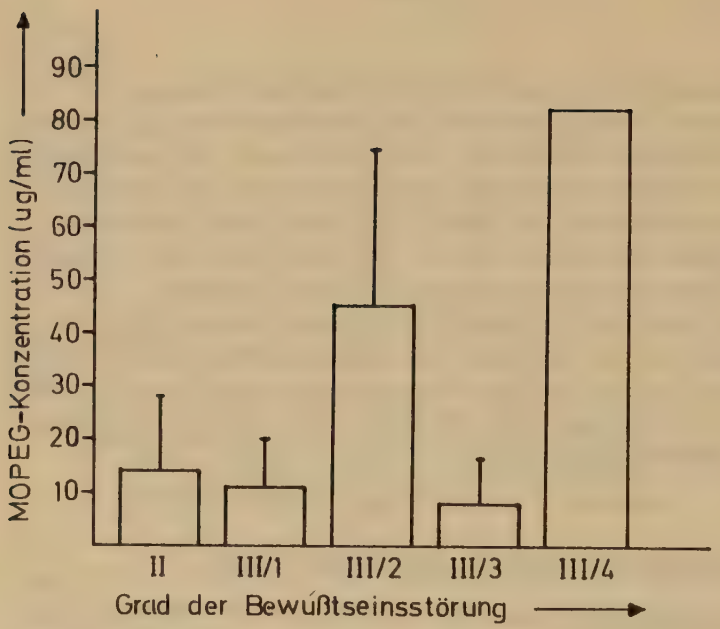


Abb.22
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten bei verschiedenen Schweregraden der Bewußtseinsstörung.

Tabelle 16
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten in verschiedene Schweregrade der Bewußtseinsstörung.

Schweregrad der Bewußtseinsstör.	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
II	5	14,0977	14,2944
III/1	3	11,2402	8,9770
III/2	3	44,7815	29,3939
III/3	2	8,0718	8,6978
III/4	1	81,4875	-

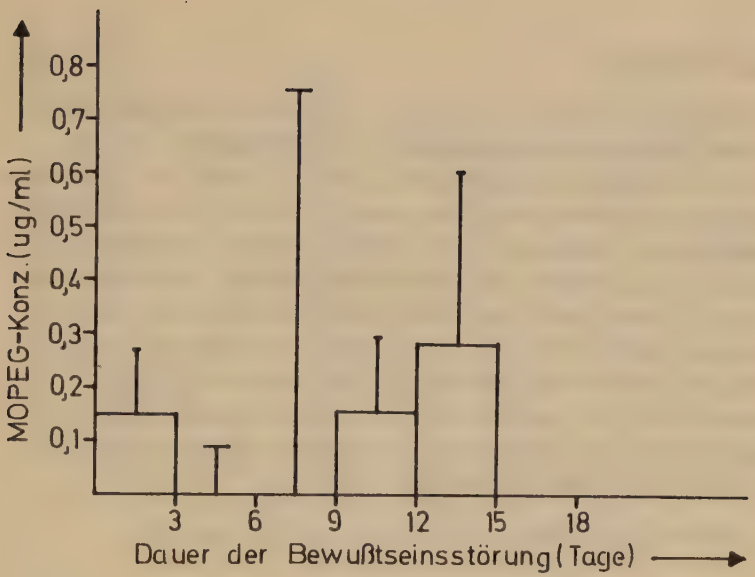


Abb.23
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten bei verschieden langer Dauer der Bewußtseinsstörung.

Tabelle 17
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Liquor von Schädel-Hirn-Verletzten in verschiedene Klassen der Dauer der Bewußtseinsstörung.

Dauer d. Bewußtseinsstörung (Tage)	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
1 bis 3	8	0,1501	0,1209
4 bis 6	1	0,0919	-
7 bis 9	1	0,7564	-
10 bis 12	2	0,1559	0,1408
13 bis 15	4	0,2838	0,3244

5.6.2. Urinwerte

In Abbildung 24 sind die mittleren MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten in Abhängigkeit von der Dauer der Bewußtseinsstörung dargestellt. Auch hier ist keine lineare Beziehung festzustellen. Auffällig ist jedoch der besonders hohe Mittelwert mit relativ kleiner Standardabweichung bei einer Dauer der Bewußtseinsstörung zwischen 9 und 12 Tagen. Jedoch sieht man auch schon bei kürzerer Dauer vereinzelt hohe Werte. Bei einer Dauer von mehr als 12 Tagen ist der Mittelwert dagegen wieder relativ gering. Wahrscheinlich ist anzunehmen, daß auch im Urin die MOPEG-Konzentrationen unabhängig von der Dauer der Bewußtseinsstörung in einem weiten Bereich streuen.

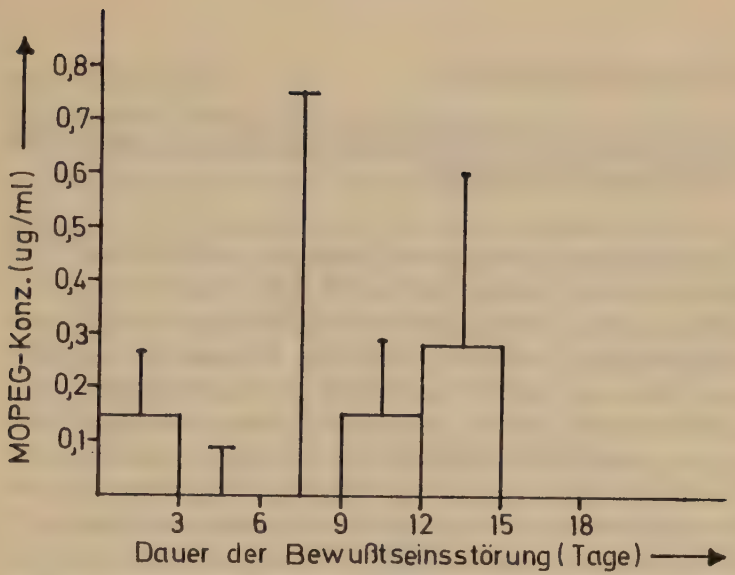


Abb.24
Mittlere MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten bei verschieden langer Dauer der Bewußtseinsstörung

Tabelle 18
Einteilung der MOPEG-Konzentrationen im Urin von Schädel-Hirn-Verletzten in verschiedene Klassen der Dauer der Bewußtseinsstörung.

Dauer d. Bewußtseinsstörung (Tage)	n	$\bar{x}$ (ug/ml)	s (ug/ml)
1 bis 3	7	15,1631	25,1437
4 bis 6	1	81,4875	-
7 bis 9	1	13,3448	-
10 bis 12	2	44,3167	7,2148
13 bis 15	3	15,5257	2,9547

6. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

6.1. Beziehungen zwischen MOPEG-Konzentration und zerebralem Noradrenalin-Stoffwechsel

Um aufgrund der Meßergebnisse eine Aussage über den Metabolismus von Noradrenalin im Gehirn machen zu können, muß erst geklärt werden, ob der Metabolit MOPEG auch wirklich den Stoffwechsel der Muttersubstanz Noradrenalin widerspiegelt. Direkte Beweise dafür sind nur im Tierversuch erhältlich. Beim Menschen gibt es jedoch einige Indizienbeweise, die für einen direkten Zusammenhang zwischen MOPEG-Konzentration und zerebralem Noradrenalin-Stoffwechsel sprechen:

1. Es wurde bewiesen, daß das MOPEG im Liquor aus dem zentralen Nervensystem stammt und nicht aus der Peripherie. Peripher injiziertes MOPEG drang beim Menschen praktisch nicht in die Liquorräume ein (CHASE et al., 1973).

2. In der Peripherie freigesetztes Noradrenalin kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren (SHIGENO, 1982).

3. Stoffe, welche den zerebralen Metabolismus von Noradrenalin beeinflussen, verändern auch in entsprechender Weise die Konzentration des Hauptmetaboliten MOPEG im Liquor. So senken zum Beispiel das α-Methyltyrosin, ein Hemmstoff der Tyrosinhydroxylase, und die 5-Butylpicolin-Säure, ein Hemmstoff der Dopamin-ß-Hydroxylase, beide die MOPEG-Konzentration im Liquor (CHASE et al., 1973).

4. Durch Radiomarkierungsversuche wurde bewiesen, daß das im Urin enthaltene MOPEG hauptsächlich aus dem zentralen Nervensystem stammt und damit Hauptmetabolit des zerebralen Noradrenalin-Stoffwechsels ist. In der Peripherie dagegen ist die Vanillinmandelsäure der Hauptmetabolit; deren Konzentration spiegelt also die Aktivität des peripheren sympathischen Nervensystems wider (EBERT u. KOPIN, 1975).

All diese Tatsachen weisen darauf hin, daß die Konzentrationen von MOPEG im Liquor und Urin tatsächlich den Metabolismus der Muttersubstanz Noradrenalin im zentralen Nervensy-

stem widerspiegeln.
Es ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, zu welchem Anteil die verschiedenen neuronalen Strukturen des zentralen Nervensystems an der MOPEG-Konzentration beteiligt sind.
Ein Hinweis dafür, daß auch ein beträchtlicher Teil des MOPEG im Liquor aus dem Rückenmark stammt, ist die Beobachtung, daß sich die MOPEG-Konzentrationen in der zervikalen sowie in der lumbalen Zerebrospinalflüssigkeit praktisch nicht voneinander unterscheiden (CHASE et al., 1973). Dagegen wurde bei den Metaboliten anderer Neurotransmitter ein deutlicher Konzentrationsgradient gefunden.
Ein weiterer Hinweis ist die Tatsache, daß nach einer Rückenmarkdurchtrennung beim Menschen die MOPEG-Konzentration im lumbalen Liquor signifikant abfällt, wohingegen eine Liquorblockade, zum Beispiel durch einen Rückenmarktumor, kein Abfallen der MOPEG-Konzentration unterhalb des Blocks bewirkt (GARELIS et al., 1974).
Aus diesen Beobachtungen darf aber nicht geschlossen werden, daß das Fehlen eines Konzentrationsgradienten nur auf den Noradrenalin-Metabolismus im Rückenmark zurückzuführen ist. Bei der 5-HIAA besteht zum Beispiel ein nach kaudal abfallender Konzentrationsgradient im Liquor, obwohl die Existenz von serotoninhaltigen Nervenendigungen im Rückenmark nachgewiesen wurde (CHASE et al., 1973). Man nimmt daher an, daß beim MOPEG ein Transportmechanismus vom zentralnervösen Gewebe zum Liquor oder vom Liquor ins Blut besteht, der sich von dem der 5-HIAA und auch der HVA unterscheidet. Diese Annahme unterstützt auch die Beobachtung, daß der Stoff Probenecid nur den Transport von 5-HIAA und HVA aus dem Liquor hemmt, nicht aber den von MOPEG (KORF et al., 1971).
Unter Berücksichtigung all dieser Beobachtungen kann man dennoch voraussetzen, daß der größte Teil des MOPEG sowohl im Liquor als auch im Urin vom Noradrenalin-Metabolismus zentralnervöser Gewebe abstammt.

6.2. Schädel-Hirn-Trauma und Noradrenalin-Stoffwechsel

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen darauf hin, daß nach einem Schädel-Hirn-Trauma der zerebrale Stoffwechsel von Noradrenalin in der Mehrzahl der Fälle erhöht ist. Dies zeigen besonders deutlich die im Vergleich zur Kontrollgruppe stark erhöhten Liquorwerte der MOPEG-Konzentrationen.

Da der Zusammenhang zwischen Schädel-Hirn-Trauma und Noradrenalin-Stoffwechsel im Gehirn nur wenig erforscht ist, gibt es in der Literatur praktisch keine Vergleichswerte. In bezug auf Schädel-Hirn-Verletzte liegen überwiegend nur Bestimmungen von Noradrenalin-Konzentrationen im Urin und Plasma vor (HAIDER et al., 1975; HÖRTNAGL et al., 1980; TURNEY et al., 1973). Diese lassen aber nur Rückschlüsse auf den Metabolismus im peripheren Nervensystem zu, da die Blut-Hirn-Schranke für Noradrenalin nicht durchlässig ist. Bei einem Vergleich fällt aber auf, daß in Übereinstimmung mit den erhöhten Werten des zentralen Metaboliten MOPEG auch die Noradrenalin-Werte in der Peripherie nach einem Schädel-Hirn-Trauma gegenüber der Norm deutlich erhöht sind. Dies spricht für eine Hyperaktivität sowohl des peripheren als auch des zentralen noradrenergen Nervensystems nach einem Schädel-Hirn-Trauma. Diese Annahme wird noch durch die Tatsache unterstützt, daß nach einer Durchtrennung des Rükkenmarks die Erhöhung der Katecholamine im Urin ausbleibt (TURNEY et al., 1973).

Es scheint also ein direkter Zusammenhang zwischen gesteigertem zentralem und erhöhtem peripherem Noradrenalin-Stoffwechsel in der Folge einer Schädel-Hirn-Verletzung zu bestehen.

Es wird angenommen, daß die Formatio reticularis dabei eine führende Rolle spielt. MEYER et al. (1970) nahmen an, daß die Gewalteinwirkung auf das Gehirn die Formatio reticularis stimuliert, so daß diese mit einer Depolarisation ihrer Nervenzellen antwortet, was wiederum eine ausgedehnte Erregung des Nervensystems bewirkt.

Auch schon frühere Untersuchungen zeigten einen Zusammenhang zwischen Schädel-Hirn-Trauma und veränderter Aktivität der Formatio reticularis. Im Jahre 1956 fügten FOLTZ und SCHMIDT Affen eine künstliche Gehirnerschütterung zu und stellten hiernach Störungen in der bioelektrischen Aktivität der Formatio reticularis fest.
Auch andere Forscher betrachteten die Formatio reticularis als hauptsächlichen Angriffspunkt der Gehirnerschütterung und ebenso als maßgebliches Gebiet für die Bewußtseinsstörung (HEPPNER et al., 1973).

6.3. Bewußtseinszustand und Noradrenalin-Stoffwechsel

Da die in dieser Arbeit untersuchten Patienten alle zur Zeit der Liquor- und Urinentnahme bewußtseinsgestört waren, kann man die Erhöhung der MOPEG-Werte und somit die Steigerung des zentralen Noradrenalin-Stoffwechsels nicht nur als allgemeine Folge des Schädel-Hirn-Traumas betrachten, sondern es liegt auch nahe, anzunehmen, daß sie in irgendeinem Zusammenhang mit der Bewußtseinsstörung steht.
Für das menschliche Bewußtsein lassen sich bisher über die funktionellen Voraussetzungen, das heißt über zugehörige neuronale Aktivität, nur sehr einfache und insgesamt noch völlig ungenügende Aussagen machen. Das Bewußtsein wurde zum Beispiel als die Fähigkeit definiert, äußere und innere Reize wahrzunehmen, Aufmerksamkeit auf sich zu lenken und in nicht reflektorischer Weise, das heißt durch jeweils verschiedene Handlungsweisen, reagieren zu können (LANG, 1979). Das Bewußtsein setzt offensichtlich ein mittleres Aktivitätsniveau der beteiligten zentralnervösen Strukturen voraus, wie es sich zum Beispiel in einem desynchronisierten Wach-EEG darstellt. Zu geringe neuronale Aktivität, wie zum Beispiel in der Narkose oder beim Koma, ebenso wie übersteigerte Aktivität, wie zum Beispiel beim epileptischen Anfall oder im Elektroschock, sind mit dem Auftreten von Bewußtsein nicht vereinbar. Auch scheint sicher, daß

das Bewußtsein nur im Zusammenspiel mit kortikalen und subkortikalen Strukturen möglich ist; jede dieser Strukturen allein ist nicht zur Ausbildung von Bewußtsein fähig.
Das aszendierende reticuläre aktivierende System (ARAS) aus der Formatio reticularis nimmt in diesem Zusammenhang wahrscheinlich eine Schlüsselstellung ein. (LANG, 1979; SCHMIDT u. THEWS, 1977c)
Ein Zusammenhang mit dem Funktionszustand der Formatio reticularis wurde auch beim Schlaf festgestellt, den man auch als eine physiologische Änderung des Bewußtseins definieren kann. So fand man im Locus coeruleus in der lateralen pontinen Formatio reticularis Neurone, die große Mengen Noradrenalin enthalten. Beidseitige Zerstörung der Loci coerulei verursachte einen völligen Ausfall des REM-Schlafes, einem Schlafstadium, das durch Salven schneller Augenbewegungen ("rapid eye movements") gekennzeichnet ist, und dessen Funktion trotz scheinbarer Zusammenhänge mit dem Träumen noch immer nicht ganz geklärt ist. Alle anderen Schlafstadien, die unter dem Begriff Non-REM-Schlaf zusammengefaßt werden, blieben von diesem Eingriff unbeeinflußt. Für sie scheinen serotoninhaltige Neurone der Nuclei raphe verantwortlich zu sein. Werden die Serotonin- und Noradrenalin-Vorräte gemeinsam durch Gabe von Reserpin erschöpft, fallen beide Schlafarten aus. Anschließende Gabe von 5-Hydroxytryptophan, einer liquorgängigen Vorstufe des Serotonins, bringt den Non-REM-Schlaf, nicht aber den REM-Schlaf zurück. (SCHMIDT u. THEWS, 1977c)
All diese Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Formatio reticularis ein maßgebliches Gebiet für die Bewußtseinslage ist, und daß dabei auch noradrenalinhaltige Neurone eine wichtige Rolle spielen. Diese zeigen wahrscheinlich während einer Bewußtseinsstörung eine Hyperaktivität, welche für den Anstieg des Noradrenalin-Metaboliten MOPEG im Liquor und Urin verantwortlich ist.

Ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Bewußtseinsstörung und MOPEG-Konzentration läßt sich aus den in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnissen nur vermuten.

Bei Schweregrad III, also bei Bewußtlosigkeit, liegen die Mittelwerte der MOPEG-Konzentrationen sowohl im Liquor als auch im Urin deutlich über denen von Patienten, die nur bewußtseinsgetrübt waren, also dem Schweregrad II entsprachen. Dies entspricht auch den Beobachtungen anderer Autoren, die eine positive Korrelation zwischen der Schwere des Traumas bzw. dem neurologischen Zustand des Patienten und der Katecholamin-Ausscheidung im Urin bzw. dem Katecholamin-Spiegel im Plasma gefunden haben (HAIDER et al., 1975; HÖRTNAGL et al., 1980).

Eine Abhängigkeit der MOPEG-Konzentration von der Dauer der Bewußtlosigkeit ist aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht festzustellen. Es ist anzunehmen, daß es infolge von Resorptions-, Diffusions- und Sekretionsvorgängen zu keiner Akkumulation von MOPEG im Liquor kommt.

Eine Bewußtlosigkeit wird jedoch nicht nur durch ein Schädel-Hirn-Trauma ausgelöst, sondern kann auch verschiedene andere Ursachen haben. Eine solche Ursache ist zum Beispiel die Alkoholintoxikation. Auch hier, beim Alkoholdelir, geht die veränderte Bewußtseinslage mit einem signifikanten Anstieg der MOPEG-Konzentration im Liquor einher. Außerdem steigt während des Delirs auch die Aktivität der Dopamin-ß-Hydroxylase, welche Dopamin in Noradrenalin umwandelt (ACKENHEIL et al., 1978).
Dies spricht also auch für eine gesteigerte Aktivität des zentralen Noradrenalin-Stoffwechsels bei einer Bewußtseinsstörung.

6.4. Bewußtseinszustand und Stoffwechsel einiger anderer Neurotransmitter

Ein veränderter Metabolismus im Zusammenhang mit einer Bewußtseinsstörung scheint nicht nur beim Noradrenalin, sondern auch bei einigen anderen zentralen Neurotransmittern vorzuliegen.
BARREGI und Mitarbeiter (1975) berichteten, daß bei einem schweren Schädel-Hirn-Trauma mit länger anhaltendem Koma

eine HVA-Erniedrigung im Liquor bei normalem oder erhöhtem 5-HIAA-Gehalt des Liquors zu beobachten ist. Die Behandlung mit dem liquorgängigen L-Dopa, der Vorstufe zum Dopamin, führte in einigen Fällen zu einer deutlichen Verbesserung der Bewußtseinslage.

VECHT et al. (1975) bestimmten die 5-HIAA-Konzentrationen im lumbalen Liquor von Patienten, die ein Schädel-Hirn-Trauma erlitten hatten. Die bewußtlosen Patienten zeigten nach dem fünften posttraumatischen Tag keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. Die bewußtseinsklaren Patienten zeigten signifikant erniedrigte Werte von 5-HIAA, sowohl im Vergleich zur Kontrollgruppe, als auch zu den bewußtlosen Patienten. Aus diesen Beobachtungen schlossen sie auf einen relativ hohen zerebralen Serotonin-Stoffwechsel während des Zustandes der Bewußtlosigkeit nach einem Schädel-Hirn-Trauma.

HEPPNER et al. (1973) stellten einen Azetylcholin-Anstieg im Liquor nach einem Schädel-Hirn-Trauma fest, und zwar in linearer Abhängigkeit von der Schwere des klinischen Zustandes und des EEG-Bildes der Patienten. Es wird vermutet, daß das Azetylcholin, das normalerweise nicht im Liquor vorkommt, durch anatomische Schädigung des Nervenparenchyms freigesetzt wird und dabei eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des Coma cerebrale spielt. Dies wird noch durch die Beobachtung unterstützt, daß bei i.v.- oder intrathekaler Anwendung von Anticholinergika bei den Patienten eine deutliche Aufhellung des Bewußtseins und der vegetativen Situation auftrat.

Es muß also angenommen werden, daß bei einer Bewußtseinsstörung neben der Erhöhung des zerebralen Noradrenalin-Stoffwechsels auch einige andere Neurotransmitter in ihrem Gleichgewicht gestört sind, sei es nun durch neuronale Aktivitätssteigerung oder -minderung, oder durch Freisetzung der Stoffe infolge direkter mechanischer Zerstörung von Hirngewebe. Wahrscheinlich kommt es erst durch das Zusammenwirken vieler verschiedener Mechanismen und Stoffwechselstörungen zu einer Veränderung des Bewußtseins.

6.5. Mögliche Einflüsse auf die MOPEG-Konzentration

6.5.1. Fortecortin^{R}-Therapie

Der genaue Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide, wie zum Beispiel des Fortecortin^{R} (Dexamethason), das zur Behandlung bzw. Verhütung traumatisch bedingter Hirnödeme häufig eingesetzt wird, ist bis jetzt nicht bekannt. Daher muß in Erwägung gezogen werden, daß es eventuell auch den zerebralen Noradrenalin-Stoffwechsel beeinflußt oder sonst auf irgendeine Weise zu veränderten MOPEG-Konzentrationen führt.
Die Urinwerte zeigen im Vergleich zu Patienten, die kein Fortecortin^{R} erhalten haben, keinen Unterschied.
Im Liquor dagegen sind die MOPEG-Konzentrationen nach Fortecortin^{R}-Therapie im Durchschnitt stark erhöht. Bei genauerem Vergleich fällt jedoch auf, daß auch hier die Mehrzahl der Werte mit denen von Patienten ohne Fortecortin^{R}-Therapie übereinstimmt. Ob diese teilweise Abweichung von der Norm nun auf die Fortecortin^{R}-Therapie zurückzuführen ist, läßt sich nicht mit Gewißheit sagen. Es liegt eher die Vermutung nahe, daß hier andere Faktoren eine Rolle spielen, und daß das Fortecortin^{R} praktisch keinen Einfluß auf den zerebralen Noradrenalin-Stoffwechsel hat.

6.5.2. Lebensalter

Um den Einfluß des Alters der Patienten auf die MOPEG-Konzentration zu überprüfen, eignen sich am besten die Werte der Kontrollgruppe, da diese nicht durch Einflüsse von seiten des Schädel-Hirn-Traumas oder der Bewußtlosigkeit überlagert werden.
Bei den Liquorwerten scheint zumindest ab dem 30. Lebensjahr die Konzentration mit steigendem Alter zuzunehmen. Dieses Verhalten wurde auch schon bei den Neurotransmittermetaboliten 5-HIAA und HVA festgestellt (PRZUNTEK, 1980).

Auf die Liquorwerte der Schädel-Hirn-Verletzten wirkt sich das jedoch nicht sichtbar aus. Hier findet man im höheren Alter eher niedrigere Werte als bei jüngeren Patienten. Auch sind die Werte gegenüber der Kontrollgruppe insgesamt so stark erhöht, daß sich die relativ geringe Erhöhung aufgrund des höheren Lebensalters kaum spürbar auswirken würde.
Bei den Urinwerten der Kontrollgruppe ist keine typische Altersverteilung erkennbar. Hier ist auch die Streubreite der einzelnen Werte schon innerhalb der verschiedenen Altersgruppen viel größer als beim Liquor. Auch andere Untersucher fanden bei einer großen Anzahl von Meßwerten keine Korrelation zwischen MOPEG-Ausscheidung und Alter (HARTMANN u. SCHILDKRAUT, 1973).
Bei den Schädel-Hirn-Verletzten scheint die MOPEG-Konzentration im Urin mit steigendem Alter abzunehmen. Jedoch ist auch hier die Streubreite der einzelnen Werte schon innerhalb der Altersgruppen so groß, daß man auch hier keine eindeutige Linearität feststellen kann.
Wahrscheinlich wirken hier noch viele andere Faktoren mit, die einen Einfluß auf die MOPEG-Konzentration haben können, so daß der Einfluß des Alters zu vernachlässigen ist.

6.5.3. Andere Einflüsse

Möglicherweise wird die MOPEG-Konzentration auch vom Geschlecht des Patienten beeinflußt. Wegen der geringen Anzahl von Meßwerten weiblicher Patienten wäre bei der vorliegenden Untersuchung ein Vergleich mit den Werten männlicher Patienten ohne Aussagekraft. Bei Liquorbestimmungen von Vanillinmandelsäure, einem anderen Metaboliten von Noradrenalin, konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden (JIMERSON et al., 1975).

Unspezifische Einflüsse, wie zum Beispiel körperliche Aktivität können zu einer Veränderung der MOPEG-Konzentration im Liquor beitragen (JIMERSON et al., 1975).

Möglicherweise hat auch der circadiane Rhythmus der Katecholamin-Sekretion aus dem Nebennierenmark ins Blut einen Einfluß auf die MOPEG-Konzentration im Urin. Dann wäre zu erwarten, daß im Morgenurin die höchsten Werte gemessen werden.Vielleicht existiert auch beim zerebralen Katecholamin-Stoffwechsel ein solcher circadianer Rhythmus. Um diesen Einfluß möglichst auszuschließen, wurde bei der vorliegenden Untersuchung sowohl der Liquor als auch der Urin immer zum gleichen festgesetzten Zeitpunkt, nämlich morgens um 8.00 Uhr entnommen. Bei Bestimmungen im Urin besteht noch die sehr häufig angewandte Möglichkeit, den MOPEG-Gehalt des 24-Stunden-Sammelurins zu bestimmen, worin dann alle Tagesschwankungen enthalten sind.

Der Gehalt des Liquors an Transmittern wird auch durch die Sekretionsrate und Rückresorption des Liquors bestimmt. Diese können sich mit dem Alter (siehe oben) und bei verändertem Hirndruck ändern und somit auch der Transmittergehalt des Liquors (PRZUNTEK, 1980).
Das Verhältnis von Transmittergehalt im Hirn zu Transmittergehalt im Liquor ist so groß, daß unter Umständen unwesentliche mechanische Einflüsse in der Liquorsekretion oder Durchmischung das Bild verfälschen (PRZUNTEK, 1980).
Ein Teil der Metaboliten wird nicht in den Liquor sezerniert, sondern fließt sofort in die Blutbahn ab (PRZUNTEK, 1980). Daher wäre es auch interessant, neben den MOPEG-Konzentrationen im Liquor und Urin auch die im Plasma zu bestimmen.

Sicher gibt es noch einige hier unerwähnt gebliebene oder auch noch unbekannte Faktoren, welche den MOPEG-Gehalt im Liquor und Urin beeinflussen können. Daher müssen alle hier aufgeführten Ergebnisse als vorläufig betrachtet werden, und erst weitere Forschungen werden zeigen, ob die daraus gezogenen Schlußfolgerungen auch den wirklichen Tatsachen entsprechen.

6.6. Beziehung zwischen MOPEG-Konzentration im Liquor und MOPEG-Konzentration im Urin

Bei den Werten der Kontrollgruppe konnte bei den einzelnen Patienten keine Korrelation zwischen MOPEG-Konzentration im Liquor und MOPEG-Konzentration im Urin nachgewiesen werden. Auch bei der Gruppe von Schädel-Hirn-Verletzten ist keine Korrelation erkennbar.
Dies kommt wahrscheinlich daher, daß auf dem Weg vom Liquor zum Urin viele Störfaktoren auf die MOPEG-Konzentration einwirken können, die bei jedem Patienten wieder anders ausgeprägt sind. Ein ganz entscheidender Faktor ist hierbei auch die Nierenfunktion, die ja oft bei traumatisierten oder bei älteren Patienten beeinträchtigt ist.
Um den Angriffsort solcher Störfaktoren besser lokalisieren zu können, wäre es auch nützlich, gleichzeitig die MOPEG-Konzentration im Plasma zu bestimmen. Für diese Bestimmung eignet sich aber die hier angewandte Methode nicht gut, so daß darauf verzichtet wurde. Meistens wird für MOPEG-Bestimmungen im Plasma sowie auch im Liquor und Urin die Methode der Gaschromatograghie angewandt, mit der auch sehr genaue Messungen durchgeführt werden können (GORDON u. OLIVER, 1971).

6.7. Zerebraler Noradrenalin-Stoffwechsel bei anderen Erkrankungen

Ein veränderter zerebraler Katecholamin-Stoffwechsel wird bei einer großen Anzahl von Krankheiten diskutiert. Besonders in der Psychiatrie wird hinter vielen Erkrankungen eine Störung im Noradrenalin-Stoffwechsel des Gehirns vermutet.
So besteht zum Beispiel schon seit einiger Zeit die Katecholamin-Hypothese der affektiven Störungen, welche besagt, daß bei depressiven Patienten der zerebrale Noradrenalin-Stoffwechsel erniedrigt und bei manischen Patienten erhöht ist (SCHILDKRAUT, 1965). Jedoch weichen andere Untersu-

chungsergebnisse auch häufig von dieser Hypothese ab, so daß auch hier erst durch weitere Nachforschungen genauere Aussagen möglich sind (JIMERSON et al., 1975).
Auch bei einigen neurologischen Erkrankungen, wie zum Beispiel dem idiopathischen Parkinsonismus, der Dystonia musculorum deformans und der Chorea Huntington wurde ein veränderter Noradrenalin-Metabolismus vermutet. Es zeigten sich aber bei MOPEG-Bestimmungen im Liquor keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Normalwerten (CHASE et al., 1973).
Als letztes sei noch angeführt, daß auch beim Auftreten eines zerebralen Vasospasmus nach einer Subarachnoidalblutung erhöhte Werte von Noradrenalin im Liquor gefunden wurden, die mit der Schwere des Vasospasmus in enger Beziehung standen (SHIGENO, 1982).
Möglicherweise liegt einigen dieser Erkrankungen der gleiche Wirkungsmechanismus zugrunde, der auch eine Bewußtseinsstörung nach einem Schädel-Hirn-Trauma hervorruft. Dies kann jedoch erst durch weitere Untersuchungen bewiesen werden.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Im lumbalen Liquor und im Morgenurin von 16 bewußtseinsgestörten Schädel-Hirn-Verletzten und von 14 Kontrollpatienten mit Nucleus pulposus-Prolaps wurden die Konzentrationen von MOPEG, dem Hauptmetaboliten des zerebralen Noradrenalin-Stoffwechsels, mittels einer modifizierten fluorimetrischen Methode bestimmt.

Bei den Schädel-Hirn-Verletzten wurden besonders im Liquor, aber auch im Urin, im Vergleich zur Kontrollgruppe durchschnittlich höhere MOPEG-Konzentrationen gefunden.

Es fanden sich auch Hinweise dafür, daß möglicherweise eine positive Korrelation zwischen MOPEG-Konzentration und Schweregrad der Bewußtseinsstörung besteht.

Diese Ergebnisse lassen vermuten, daß das pathophysiologische Korrelat einer Bewußtseinsstörung nach einem Schädel-Hirn-Trauma unter anderem ein erhöhter zerebraler Noradrenalin-Stoffwechsel ist. Wahrscheinlich spielen dabei auch andere Neurotransmitter, wie zum Beispiel Dopamin, Serotonin und Azetylcholin eine Rolle.

Bei der Anwendung des Glukokortikoids Dexamethason (Fortecortin^{R}) zur Behandlung bzw. Verhütung eines Hirnödems war ein Einfluß auf die MOPEG-Konzentration nicht eindeutig erkennbar.

Eine Abhängigkeit der MOPEG-Konzentration von der Dauer der Bewußtlosigkeit konnte nicht festgestellt werden.

Die nur andeutungsweise vorhandene Altersabhängigkeit der MOPEG-Konzentration im Liquor konnte vernachlässigt werden.

Es konnte keine Korrelation zwischen den MOPEG-Konzentrationen im Liquor und im Urin nachgewiesen werden.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ACKENHEIL, M., D. ATHEN, H. BECKMANN: Pathophysiology of delirious states. J. Neural. Transm. 14 (1978) 167-175
2. AXELROD, J.: Catecholamine neurotransmitters, psychoactive drugs, and biological clocks. J. Neurosurg. 55 (1981) 669-677
3. BAREGGI, S.R., M. PORTA, A. SELENATI, B.M. ASSAEL, G. CALDERINI, M. COLLICE, M. ROSSANDA, P.L. MORSELLI: Homovanillic acid and 5-hydroxyindole-acetatic acid in the CSF of patients after a severe head injury. Eur. Neurol. 13 (1975) 528-544
4. BIRKE, G., L.A. CARLSON, S.O. LILJEDAHL: Lipid metabolism and trauma III. Acta Med. Scand. 178 (1965) 337
5. BORNSTEIN, M.B.: Presence and action of acetylcholine in experimental brain trauma. J. Neurophysiol. 9 (1946) 349-366
6. BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie, 5. Auflage. De Gruyter, Berlin-New York 1977, a: S. 314-316, b: S. 469-470
7. CARLSON, L.A., S.O. LILJEDAHL: Effect of treatment with intravenous fat emulsions on plasma lipids, proteins and clinical condition of burned patients. Acta Clin. Scand. 137 (1971) 123
8. CHASE, T.N., E.K. GORDON, L.K.Y. NG: Norepinephrine metabolism in the central nervous system of man: studies using 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol levels in cerebrospinal fluid. J. Neurochem. 21 (1973) 581-587
9. CONTRACTOR, S.F.: A rapid quantitative method for the estimation of 5-hydroxyindoleacetatic acid in human urine. Biochem. Pharmacol. 15 (1966) 1701-1706
10. CUSHING, H.: Concerning a definitive regulatory mechanism of the vasomotor center which controls blood pressure during cerebral compression. Bull. Johns Hopkins Hosp. 12 (1901) 290
11. DECK, K.A.: Endokrinologie. Thieme, Stuttgart 1976, S. 221

12. DELIGNE, P.: Le retentissement metabolique du traumatisme cerebral le catabolisme. Ann. Franc. Special 1 (1973) 150-157
13. EBERT, M.H., I.J. KOPIN: Differential labelling of origins of urinary catecholamine metabolites by dopamine-C^{14}. Trans. Assoc. Am. Physicians 88 (1975) 256-264
14. EULER, U.S. von: A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and noradrenaline. Acta Physiol. Scand. 12 (1946) 73-97
15. FOLTZ, E.L., R.P. SCHMIDT: The role of the reticular formation in coma of head injury. J. Neurosurg. 13 (1956) 145-154
16. FRIEDE, R.L., in: ROBERTIS, E.D.P., R. CARREA: Biology of neuroglia. Elsevier Publ. Co., Amsterdam-London-New York 1965
17. FROWEIN, R.A.: Prognostische Beurteilung des posttraumatischen Komas. In: WIECK, H.H. (Hrsg.): Neurotraumatologie, Thieme, Stuttgart 1980, S. 78-86
18. FROWEIN, R.A., K.E. RICHARD: Spezielle Pathophysiologie der Hirnverletzungen und nichttraumatischen raumfordernden Prozesse. In: LINDENSCHMIDT, T.-C.: Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie, 2. Auflage. Thieme, Stuttgart-New York 1975, S. 730 ff.
19. GARELIS, E., S.N. YOUNG, S. LAL, T.L. SOURKES: Monoamine metabolites in lumbar CSF: the question of their origin in relation to clinical studies. Brain Res. 79 (1974) 1-8
20. GERSTENBRAND, F.: Das traumatische apallische Syndrom. Springer, Wien-New York 1967
21. GERSTENBRAND, F., T. GALANTI: Die Bedeutung der Ernährung für die Prognose des apallischen Syndroms. In: Parenterale Ernährung. Hrsg. von Huber, Bern 1972, S. 166-171
22. GORDON, E.K., J. OLIVER: 3-Methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol in human cerebrospinal fluid. Clin. Chim. Acta 35 (1971) 145-150

23. GOODALL, M.C., C. STONE, B. HAYNES: Urinary output of adrenaline and noradrenaline in severe thermal burns. Surgery 145 (1957) 479

24. GRASHCHENKOV, N.I., E.M. BOEVA, J.M. IRGER, G.N. KASSIL, B.J. KAMENETSKAYA, M.N. FISHMAN: Clinical and pathophysiological analysis of acute closed cranio-cerebral injury. In: Proceedings of 3rd International Congress of Neurological Surgery Copenhagen, August 23-27. Excerpta Medica Foundation (1965) 119

25. HAGER, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems. Fischer, Stuttgart 1964

26. HAIDER, W., F. LACKNER, W. SCHLICK, H. BENZER, F. GERSTENBRAND, K. IRSIGLER, A. KORN, G. KRYSTOF, O. MAYRHOFER: Metabolic changes in the course of severe acute brain damage. Eur. J. Intensive Care Medicine 1 (1975) 19-26

27. HARTMANN, E., J.J. SCHILDKRAUT: Desynchronized sleep and MHPG excretion: an inverse correlation. Brain Res. 61 (1973) 412-416

28. HEPPNER, F., G. ARGYROPOULOS, G. LANNER: Anticholinergische Behandlung des Schädelhirntraumas. Mschr. Unfallheilk. 76 (1973) 341-359

29. HÖRTNAGL, H., A.F. HAMMERLE, J.M. HACKL, T. BRÜCKE, E. RUMPL, H. HÖRTNAGL: The activity of the sympathetic nervous system following severe head injury. Intensive Care Med. 6 (1980) 169-177

30. HOYER, S., K. OESTERREICH: Hirndurchblutung und Hirnstoffwechsel im Verlauf substantieller traumatischer Hirnschädigungen. Nervenarzt 42 (1971) 180-185

31. JIMERSON, D.C., E.K. GORDON, R.M. POST, F.K. GOODWIN: Central noradrenergic function in man: vanillylmandelic acid in CSF. Brain Res. 99 (1975) 434-439

32. KORF, J.: The determination of 5-hydroxytryptamine in human urine. Clin. Chim. Acta 23 (1969) 483-487

33. KORF, J.,H.M. van PRAAG, J.B. SEBENS: Effect of intravenously administered probenecid in humans on the levels of 5-hydroxyindolacetic acid, homovanillic acid and 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol in cerebrospinal fluid. Biochem. Pharm. 20 (1971) 659-668

34. KORF, J., T. VALKENBURGH-SIKKEMA: Fluorimetric determination of 5-hydroxyindoleacetic acid in human urine and cerebrospinal fluid. Clin. Chim. Acta 26 (1969) 301-306

35. KRETSCHMER, H.: Neurotraumatologie. Thieme, Stuttgart 1978

36. KRETSCHMER, H.: a) Verlaufsdynamik und Frühprognose traumatischer intrakranieller Blutungen. I. Epidurale Hämatome. Aktuel. Traumatol. 11 (1981) 17-23

37. KRETSCHMER, H.: b) Verlaufsdynamik und Frühprognose traumatischer intrakranieller Blutungen. II. Subdurale Hämatome. Aktuel. Traumatol. 11 (1981) 43-51

38. KRETSCHMER, H.: c) Verlaufsdynamik und Frühprognose traumatischer intrakranieller Blutungen. III. Intrazerebrale Hämatome. Aktuel. Traumatol. 11 (1981) 87-92

39. KRETSCHMER, H.: d) Akutbehandlung schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen. Scripta medica Merck 16 (1981)

40. KUSCHINSKY, G., H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage. Thieme, Stuttgart 1978, S. 68-70

41. LANG, F.: Pathophysiologie, Pathobiochemie. Enke, Stuttgart 1979, S. 219-221

42. LOEWI, O.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Arch. 189 (1921) 239-242

43. MAICKEL, R.P., R.H. COX, J. SAILLANT, F.P. MILLER: A method for the determination of serotonin and norepinephrine in discrete areas of rat brain. Int. J. Neuropharmacol. 7 (1968) 275-281

44. MEYER , J.S., A. KONDO, F. NOMURA, K. SAKAMOTO, T. TERAURA: Cerebral hemodynamics and metabolism following experimental head injury. J. Neurosurg. 32 (1970) 304-319

45. MUMENTHALER, M.: Neurologie, 7. Auflage. Thieme, Stuttgart-New York 1982, S. 114-122
46. PRZUNTEK, H.: Neurotransmitter. In: DOMMASCH, D., H. MERTENS: Cerebrospinalflüssigkeit - CSF. Thieme, Stuttgart 1980, S. 121-123
47. SACHS, E. jr.: Acetylcholine and serotonin in the spinal fluid. J. Neurosurg. 14 (1957) 22-27
48. SCHEID, W.: Lehrbuch der Neurologie, 4. Auflage. Thieme, Stuttgart-New York 1980, S. 428-429
49. SCHILDKRAUT, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am. J. Psychiatry 122 (1965) 509-522
50. SCHMIDT, R.F., G. THEWS: Physiologie des Menschen, 19. Auflage. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1977 a: S. 50-51, b: S. 119-122, c: S. 158-161
51. SELLIER, K., F. UNTERHARNSCHEIDT: Mechanik und Pathomorphologie der Hirnschäden nach stumpfer Gewalteinwirkung auf den Schädel. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
52. SHIGENO, T.: Norepinephrine in cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm. J. Neurosurg. 56 (1982) 344-349
53. STOCHDORPH, O.: Zur Pathogenese und Klinik des Schädel-Hirn-Traumas. Chirurg 41 (1970) 433-437
54. TÖNNIS, W., R.A. FROWEIN, F. LOEW, W. GROTE, R. HEMMER, W. KLUG, H. FINKEMEYER: Organisation der Behandlung schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen. Thieme, Stuttgart 1968, S. 27
55. TÖNNIS, W., F. LOEW: Einteilung der gedeckten Hirnschädigungen. Ärztl. Prax. 36 (1953) 13-14
56. TURNEY, S.Z., E. LABROSSE, R. PAUL, T.C. McCASLAN, J. DUNN, R.A. COWLEY: The sympathetic response in head trauma; catecholamine and cardiopulmonary changes upon altering P_{CO_2}. Ann. Surg. 177 (1973) 86-92

57. UDENFRIEND, S., H. WEISSBACH, B.B. BRODIE: Spectrofluorimetric assay. In: GLICK, D.: Methods of biochemical analysis 6. Interscience, New York 1958, S. 101-105

58. UNTERHARNSCHEIDT, F.: Experimentelle Untersuchungen über gedeckte Schäden des Gehirns nach einmaliger und wiederholter stumpfer Gewalteinwirkung. Fortschr. Med. 10 (1962) 369-378

59. UNTERHARNSCHEIDT, F., L.S. HIGGINS: Traumatic lesions of brain and spinal cord due to nondeforming angular acceleration of the head. Texas Rep. Biol. Med. 27 (1969) 127-204

60. VECHT, C.J., T.C.A.M. van WOERKOM, A.W. TEELKEN, J.M. MINDERHOUD: 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels in the cerebrospinal fluid in consciousness and unconsciousness after head injury. Life Sci. 16 (1975) 1179-1186

61. WENKER, H.: Schädel-Hirn-Verletzungen. In: KOSLOWSKI, L., W. IRMER, K.-A. BUSHE: Lehrbuch der Chirurgie. Schattauer, Stuttgart-New York 1978, S. 775 ff.

62. ZÜLCH, K.J.: Pathologische Anatomie, Physiopathologie und Pathomechanismen des Schädel-Hirn-Traumas. Bull. Soc. Sci. med. Luxembg. 106 (1969)

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. H. KRETSCHMER für die Bereitstellung und Betreuung der vorliegenden Arbeit.
Für die Benutzung des Labors, der technischen Hilfsmittel sowie für die fachkundige Beratung danke ich Herrn Prof. Dr. W. HELLER, dem Leiter des chemischen Labors der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, und seinem Mitarbeiter Herrn Dipl. chem. A. HERNANTO.

LEBENSLAUF

Am 28.3.1958 wurde ich, Andrea Schmid, als Tochter des Eugen Schmid und der Ingeborg Schmid, geborene Röhm, in Tübingen geboren.
Von 1968 bis 1977 besuchte ich das Wildermuth-Gymnasium in Tübingen, wo ich mit dem Abitur abschloß.
Anschließend, im Wintersemester 1977/78, begann ich mit dem Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Dort bestand ich am 28.8.1979 das Physikum, am 28.8.1980 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung, am 18.3.1983 den zweiten Abschnitt und schloß am 4.5.1984 mein Studium mit dem Bestehen des ärztlichen Staatsexamens ab.
Das Praktische Jahr absolvierte ich am Kreiskrankenhaus Reutlingen, wo ich das Wahlfach Pädiatrie belegte.